

CONFÉRENCE
PRISE EN CHARGE MÉDICO-CHIRURGICALE DES MÉTASTASES
HÉPATIQUES D'ORIGINE COLORECTALE

- Pr Pascal HAMMEL, Hôpital Paul-Brousse | Villejuif
Chimiothérapie – immunothérapie
- Dr Morgane BOUQUOT, Hôpital André Mignot | Le Chesnay-Rocquencourt
Chirurgie et radiofréquence
- Dr Antoine DAUTRUCHE, CRTT Versailles
Radiothérapie stéréotaxique

INVITATION
OUVERT À TOUS LES MÉDECINS, GASTROENTÉROLOGUES
CHIRURGIENS ET CANCÉROLOGUES

JEUDI 7 MARS 2024

NOVOTEL
4, Bd Saint Antoine,
78150 Le Chesnay-Rocquencourt

20h00

Centre Hospitalier de Versailles | Hôpital André Mignot, 177 rue de Versailles 78150 Le Chesnay-Rocquencourt

MERCK

Prise en charge médico-chirurgicale des métastases hépatiques d'origine colorectale

Pr Pascal Hammel

Service d'Oncologie Digestive et Médicale
Hôpital Paul Brousse (AP-HP) - Université Paris-Saclay



université
PARIS-SACLAY

Liens d'intérêt

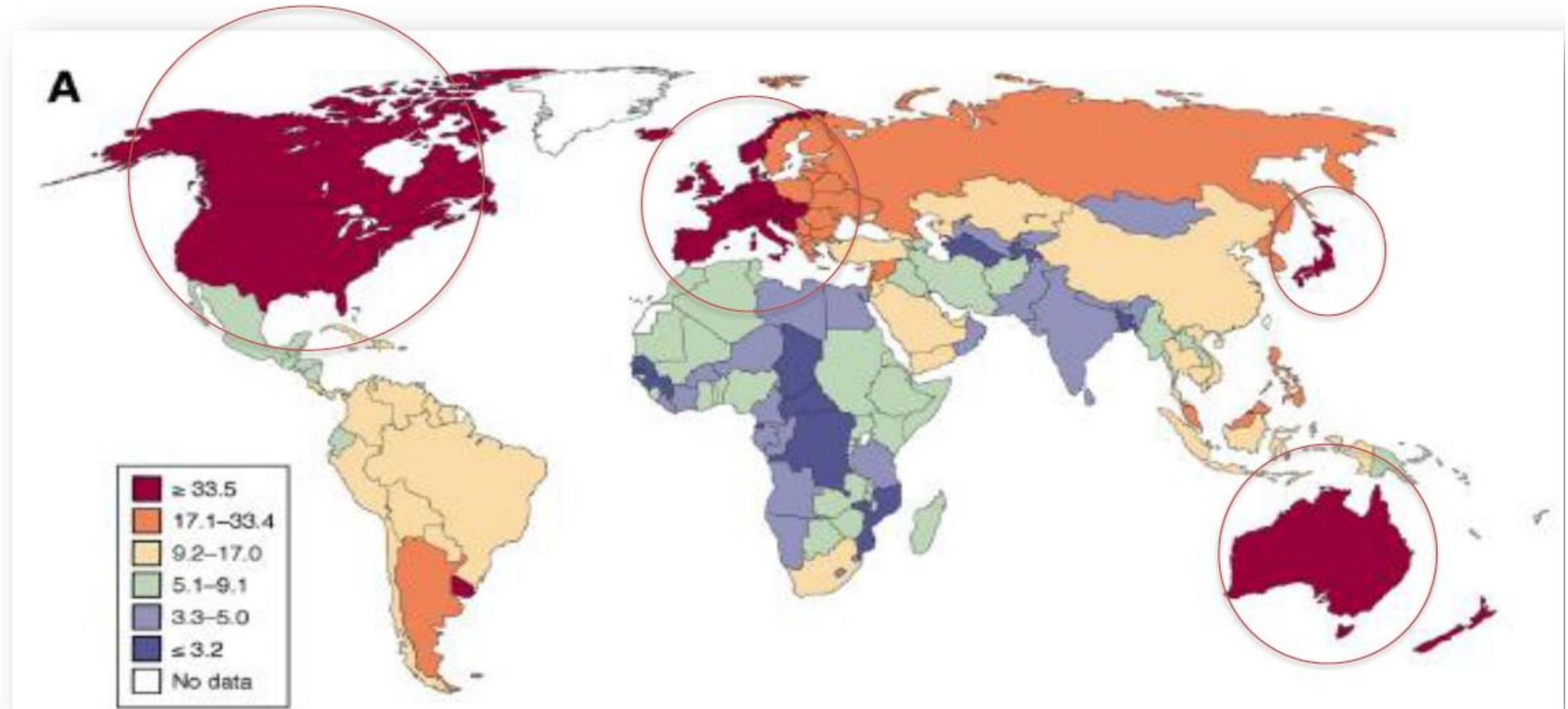
Consultant/expert : Amgen, AstraZeneca, Ipsen, Halozyme, Erythec, Fibrogen, Rafael, Servier, Thaido, Vect-Horus, Viatris

Support pour recherche: Ipsen, Halozyme, AstraZeneca, Erythec, Fibrogen, Rafael

Symposium : AstraZeneca, Ipsen, Halozyme, Erythec, Fibrogen, Mylan, Servier, Viatris

Voyages : Celgene, Ipsen, Halozyme, Erythec, Merck, Servier

Rappels : le cancer colorectal

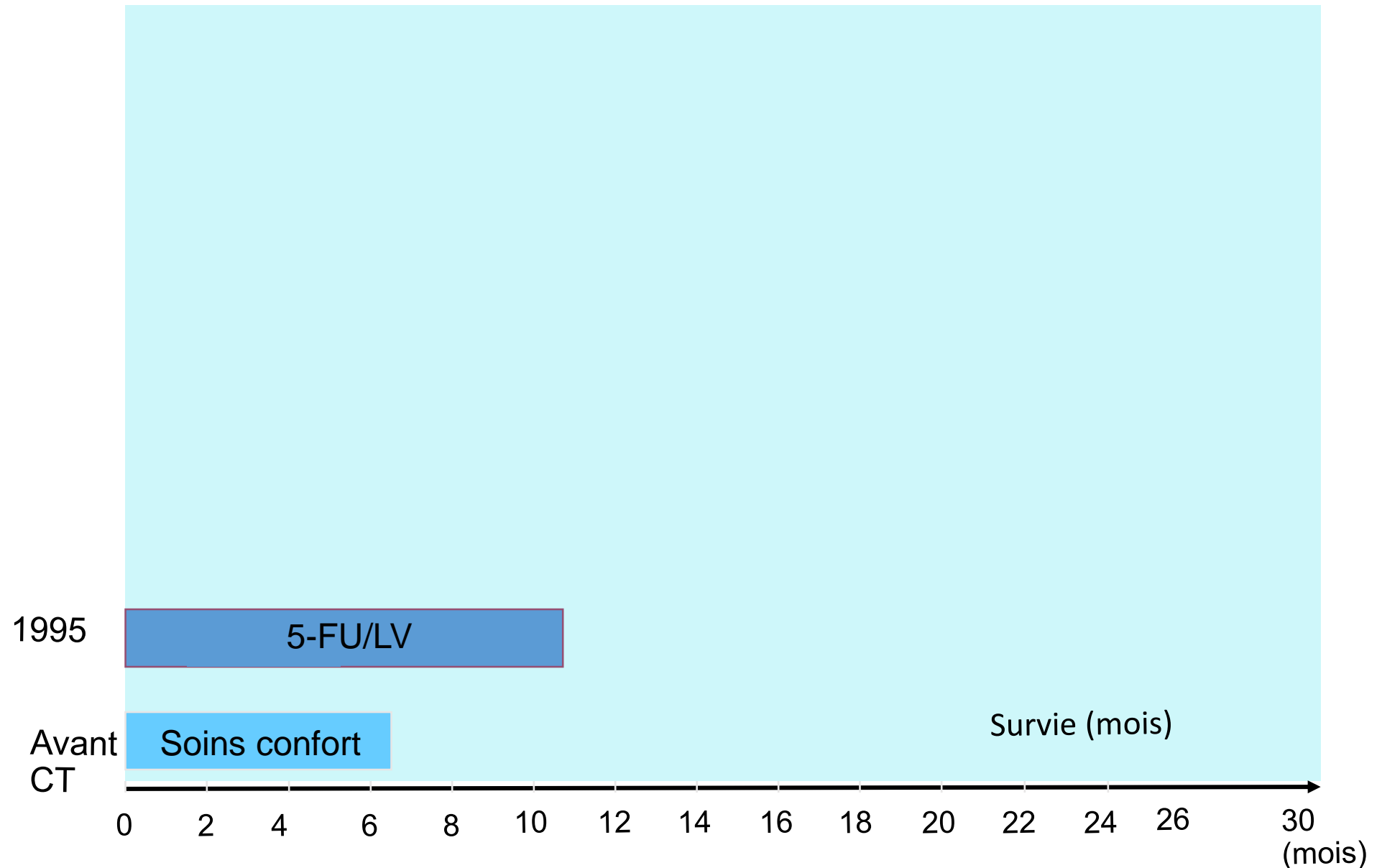


Rappels : le cancer colorectal en France

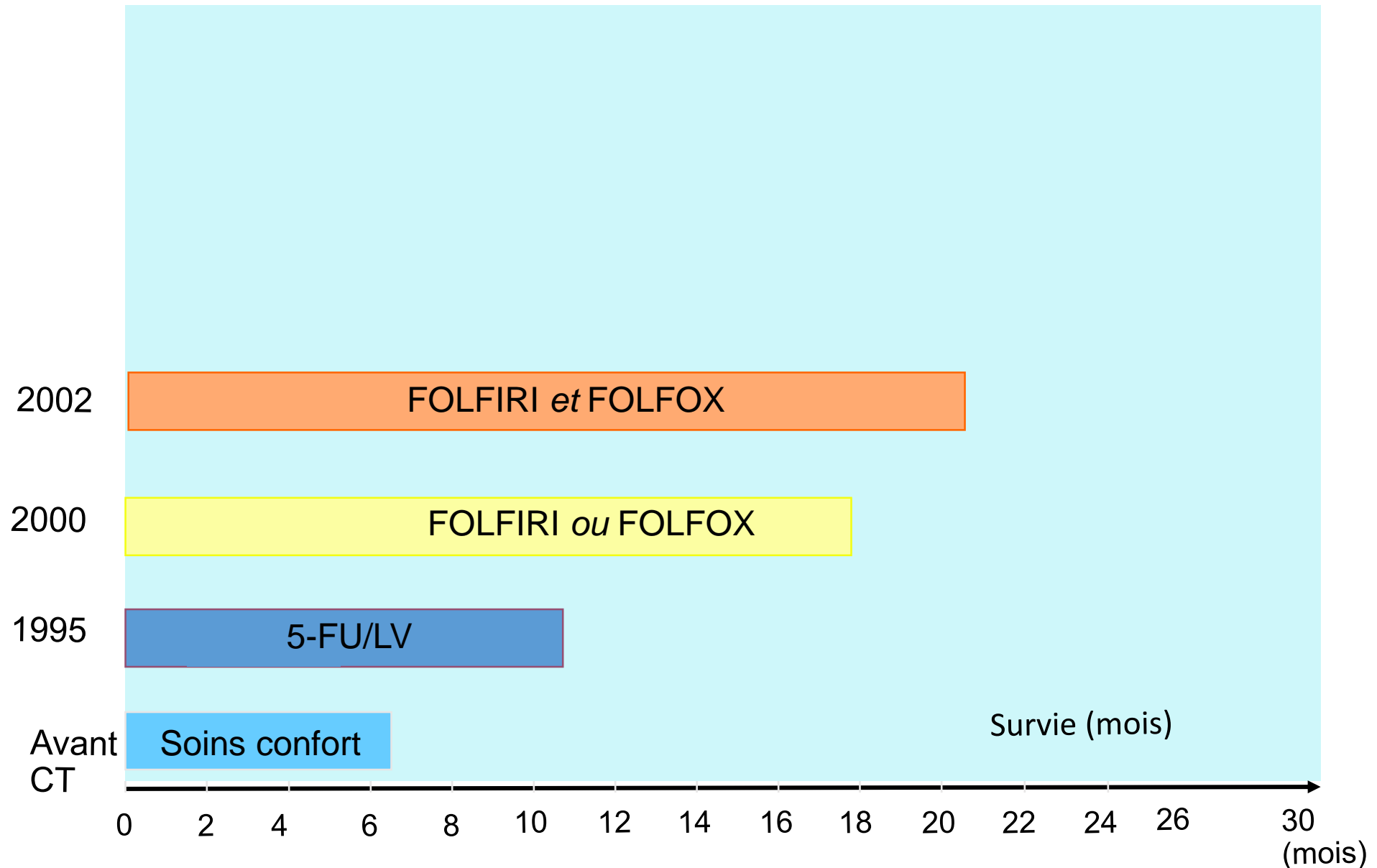
- . Incidence du CCR : varie de 1 à 20 selon pays
- . 42 000 nouveaux cas par an en France, 17 000 décès
= 2^{ème} cause de mortalité par cancer
- . Siège colique : 65 %
- . Curable si diagnostiqué tôt
- . Progrès thérapeutiques pour les formes avancées



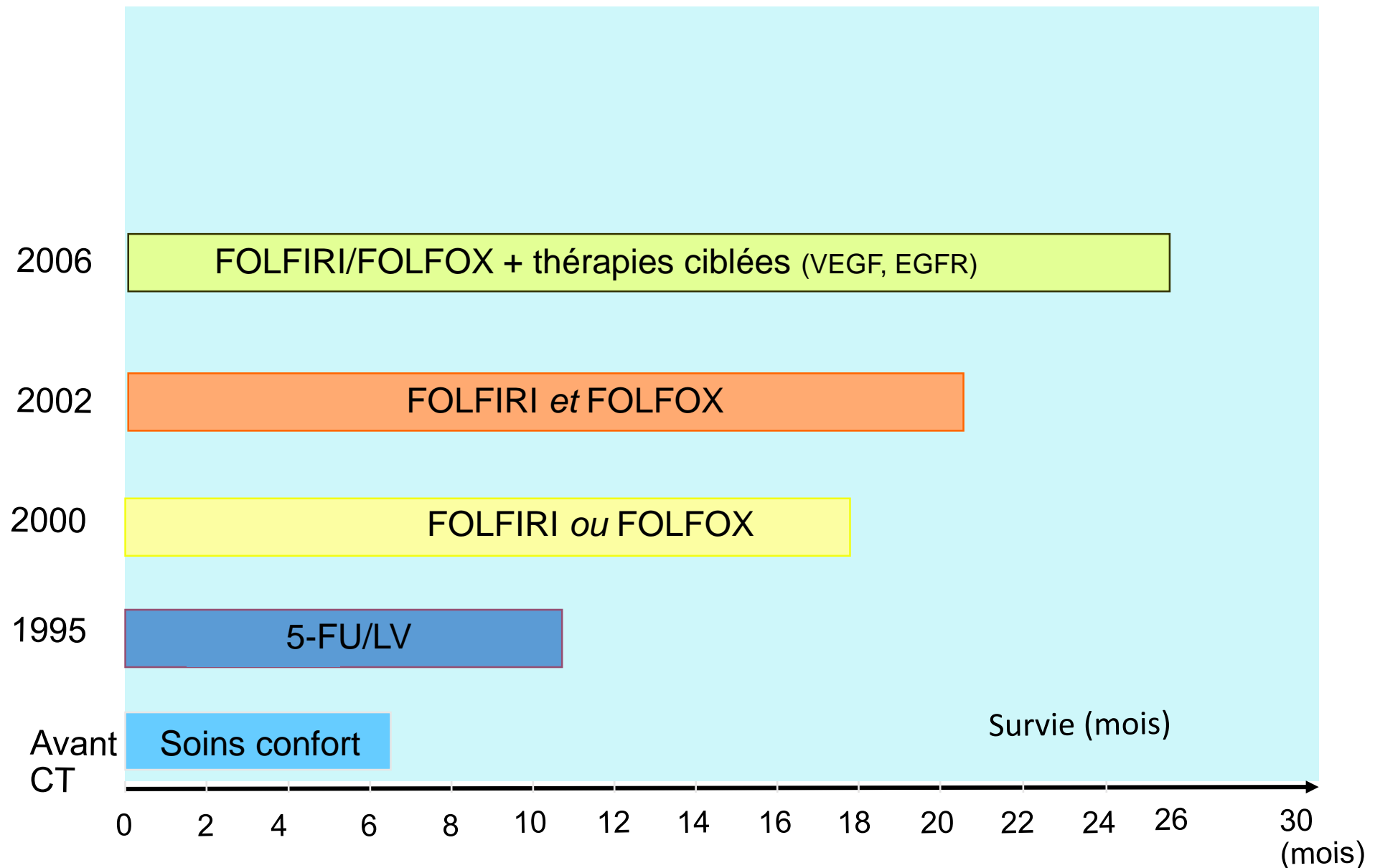
CCRm : amélioration de la survie



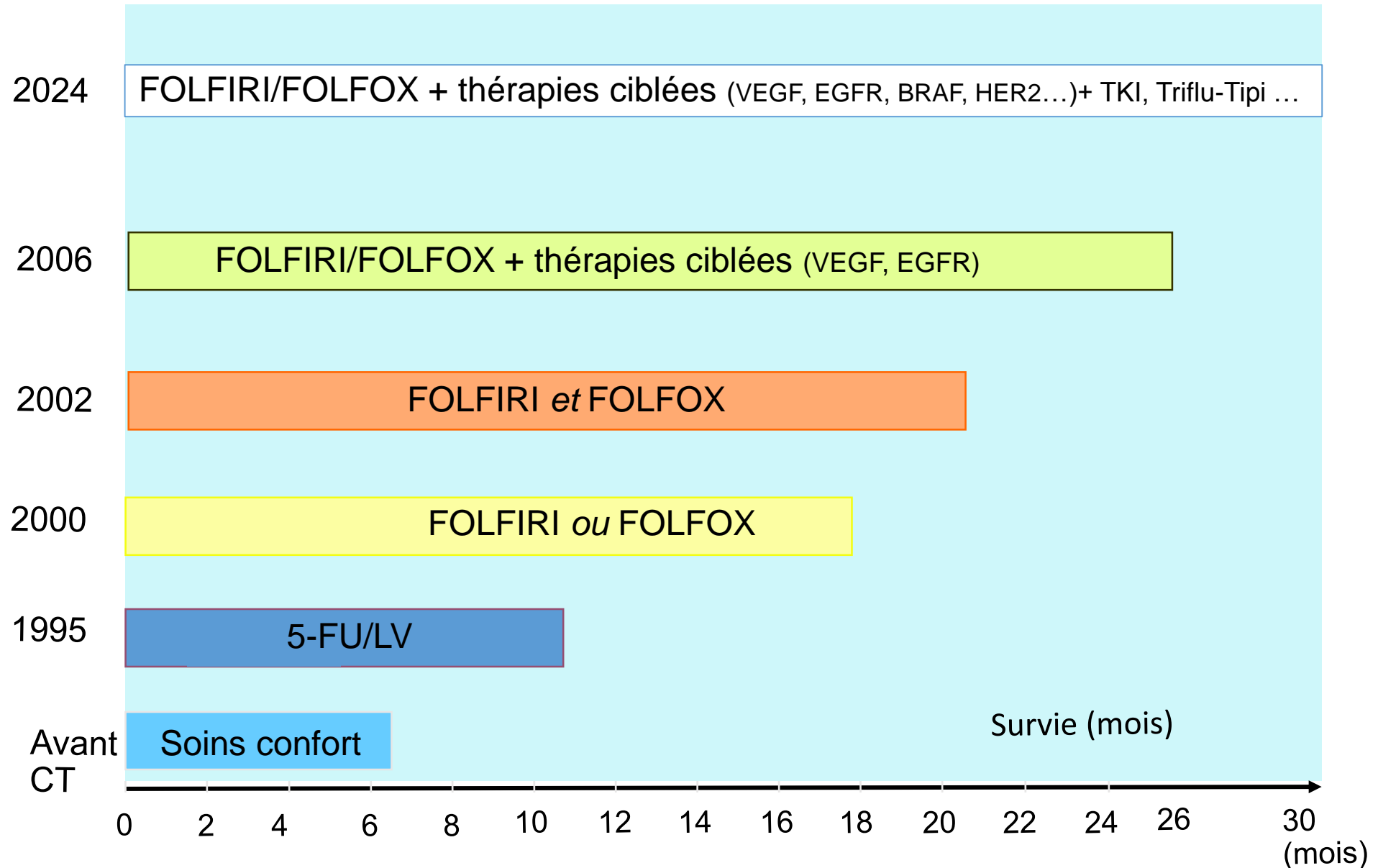
CCRm : amélioration de la survie



CCRm : amélioration de la survie



CCRm : amélioration de la survie



Critères de choix des traitements dans le CCRm



Facteurs liés à la tumeur

- Masse tumorale
- **Localisation primitif et métastases**
- Résécabilité
- Menace évolutive à court terme / Symptômes
- **Biomarqueurs : *RAS* et *BRAF* et phénotype MSI**

Critères de choix des traitements dans le CCRm



Facteurs liés à la tumeur

- Masse tumorale
- **Localisation primitif et métastases**
- Résécabilité
- Menace évolutive à court terme / Symptômes
- **Biomarqueurs : *RAS* et *BRAF* et phénotype MSI**

Facteurs liés au traitement

- Profil de toxicité
- Flexibilité de l'administration du traitement
- Facteurs socio-économiques
- Qualité de vie

Critères de choix des traitements dans le CCRm



Facteurs liés à la tumeur

- Masse tumorale
- **Localisation primitif et métastases**
- Résécabilité
- Menace évolutive à court terme / Symptômes
- **Biomarqueurs : RAS et BRAF et phénotype MSI**

Facteurs liés au traitement

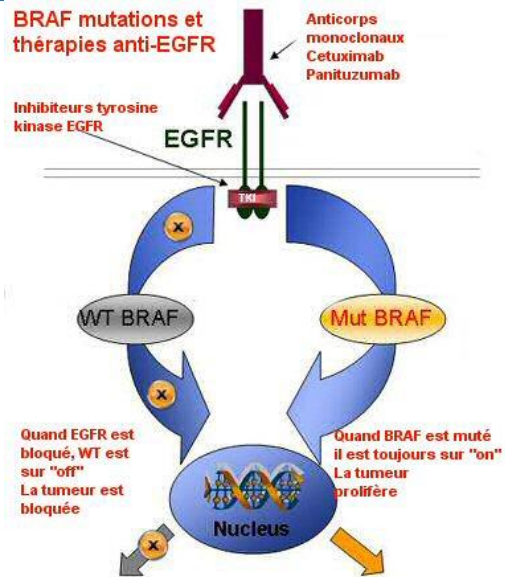
- Profil de toxicité
- Flexibilité de l'administration du traitement
- Facteurs socio-économiques
- Qualité de vie

Facteurs liés au patient

- Age
- Statut ECOG
- Fonctions organiques / Comorbidités
- Préférences
- Attitude et attentes

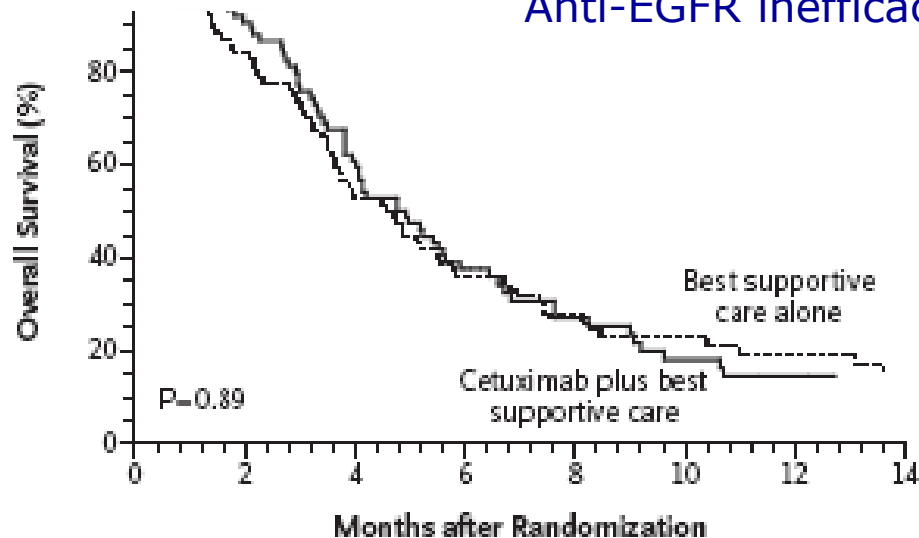
Les traitements de 1^{ère} ligne (L1)

KRAS : 1^{er} traitement « personnalisé »

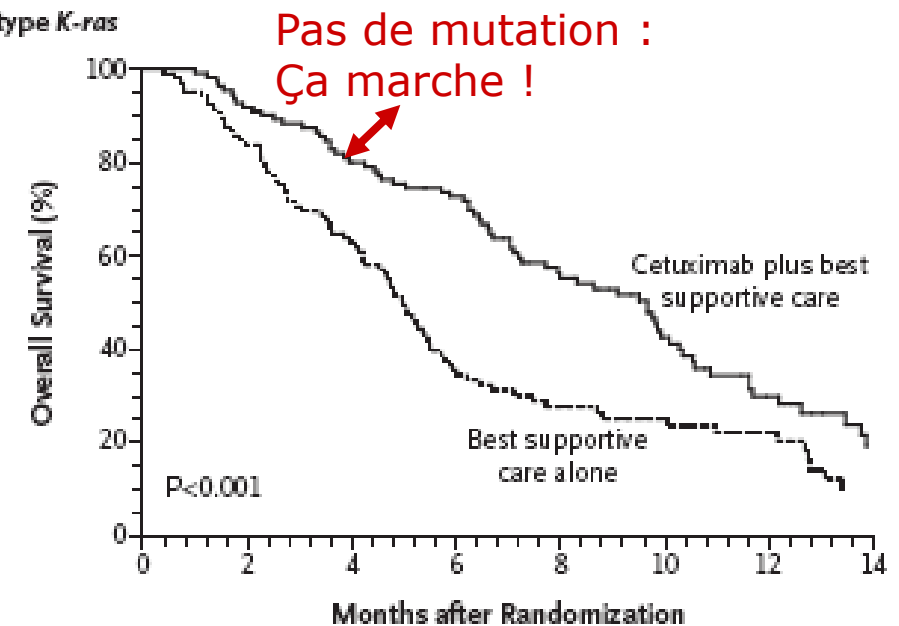


CCR : recherche de mutation KRAS (50% des cas)

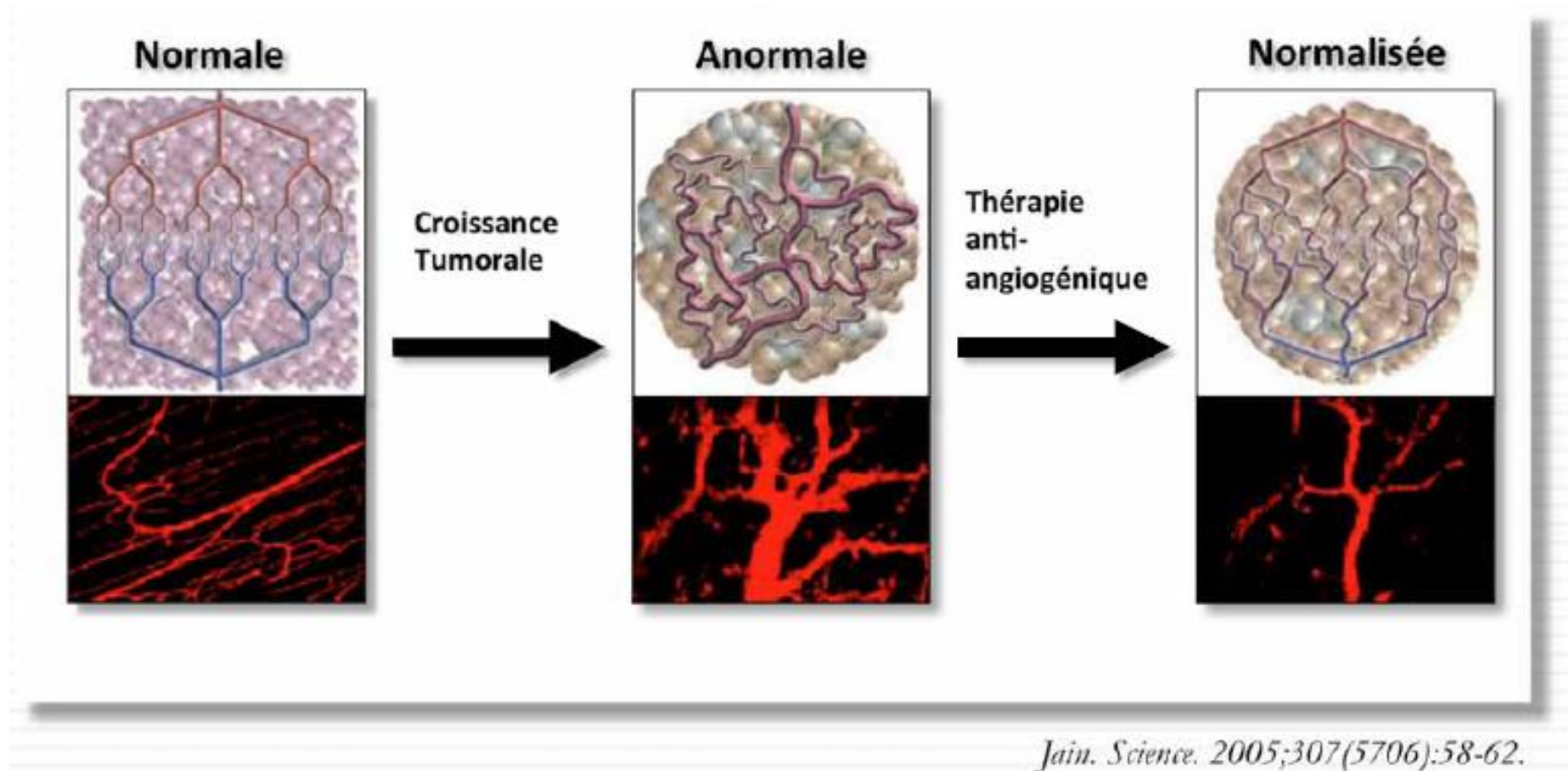
Mutation présente :
Anti-EGFR inefficace



B Wild-type K-ras

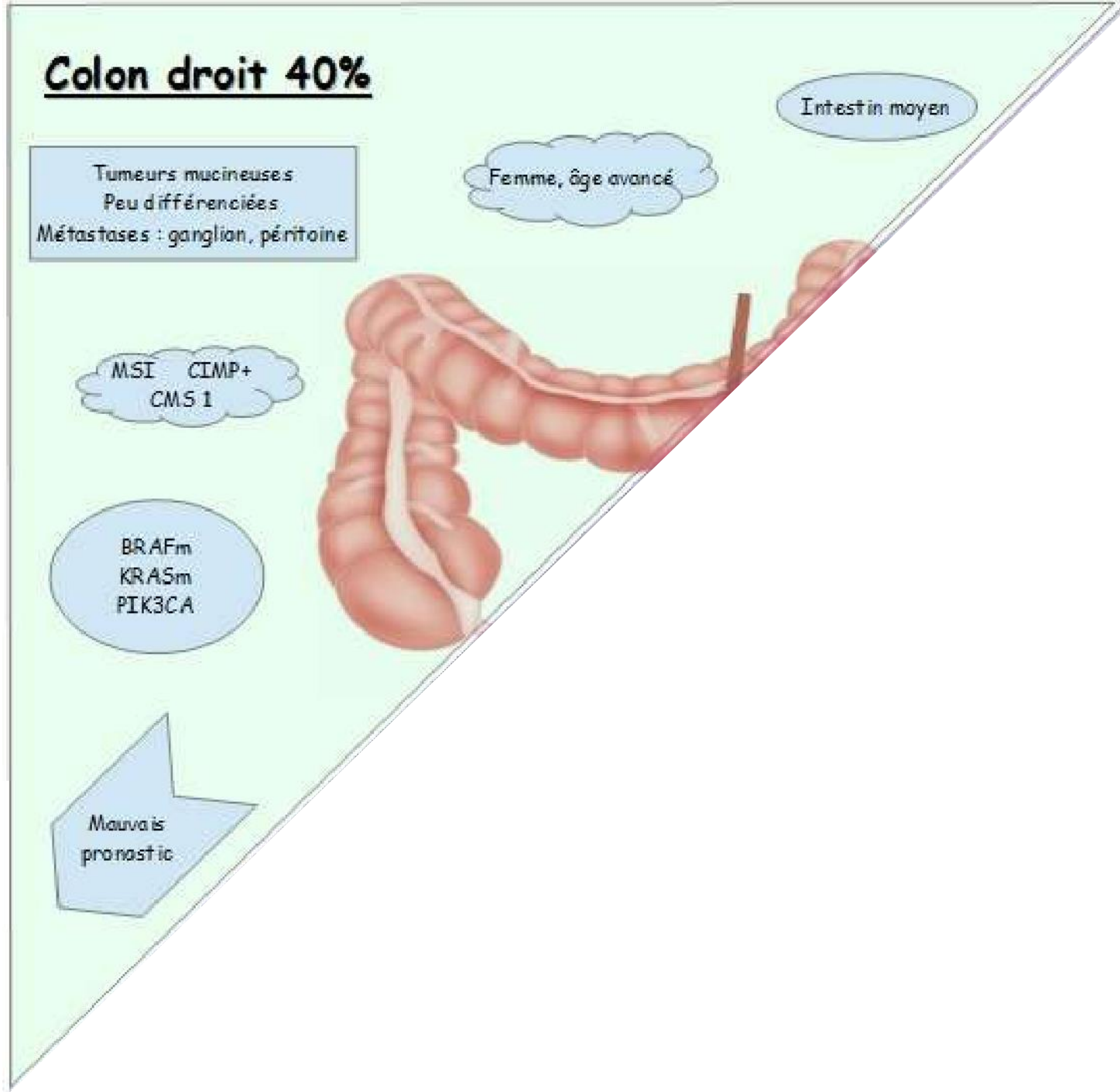


Anti-angiogéniques

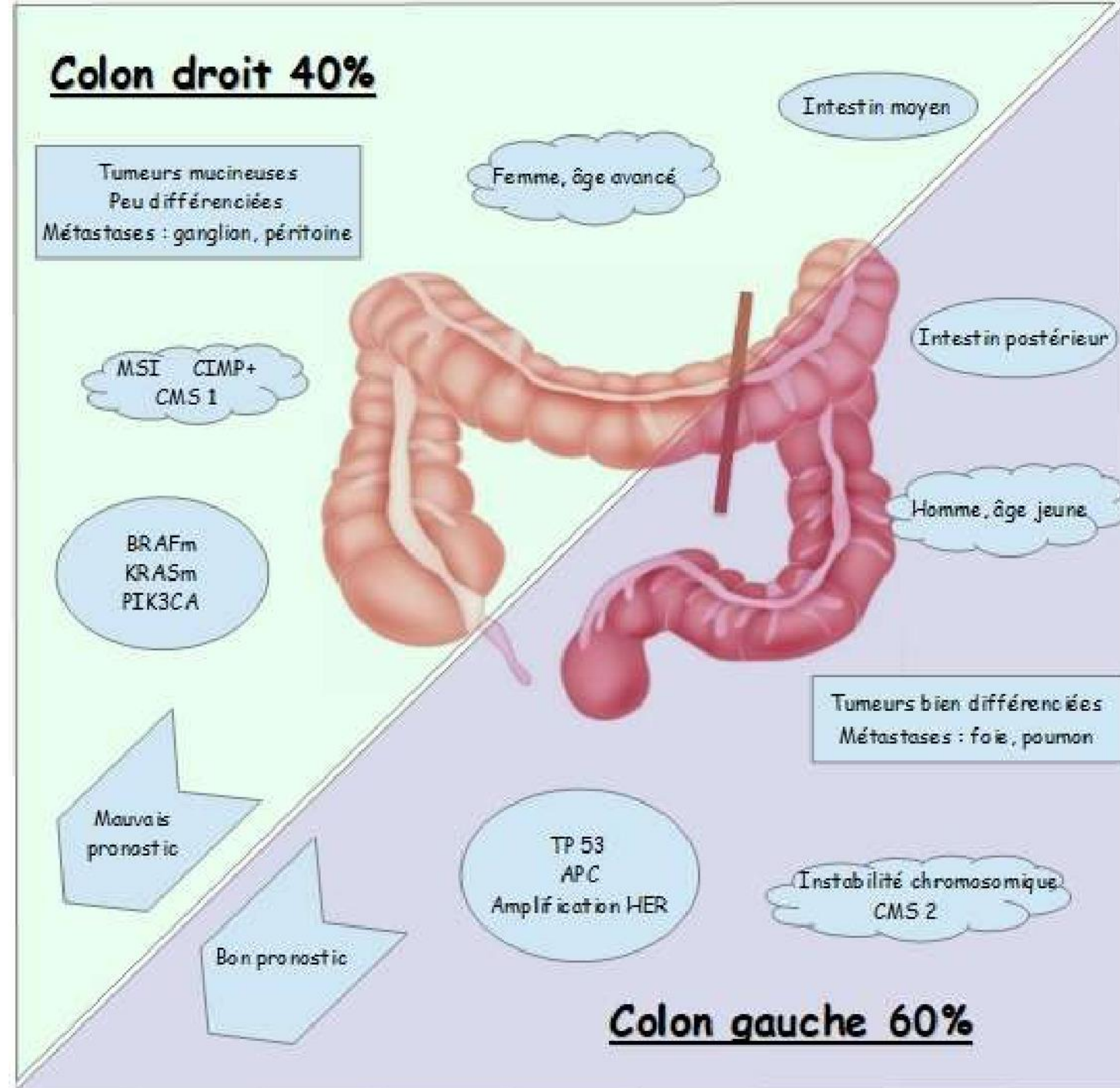


Idée : garder l'anti-angiogénique pour maintenir une « pression » sur l'angiogenèse tumorale indépendamment du cytotoxique (iri ou ox)

La latéralité



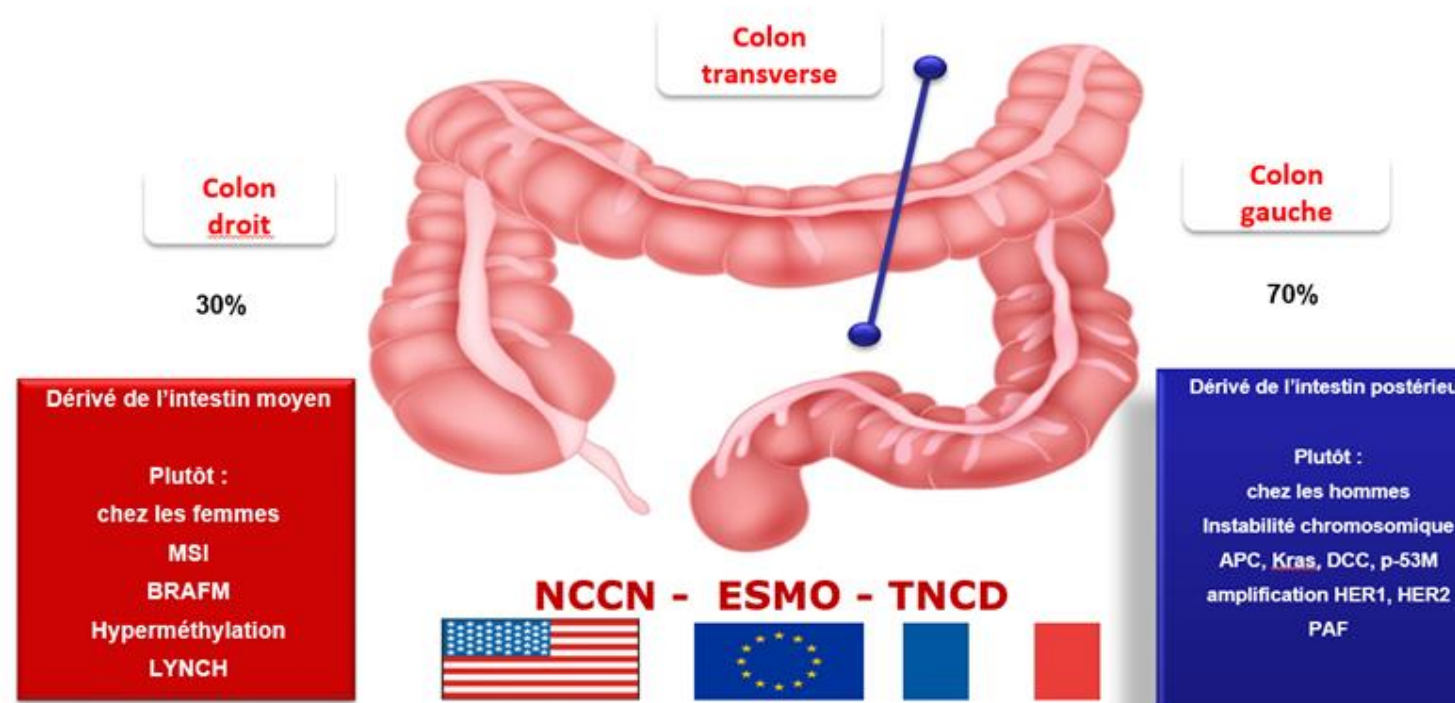
La latéralité



RAS WT : Impact de la latéralité



- **La Latéralité**



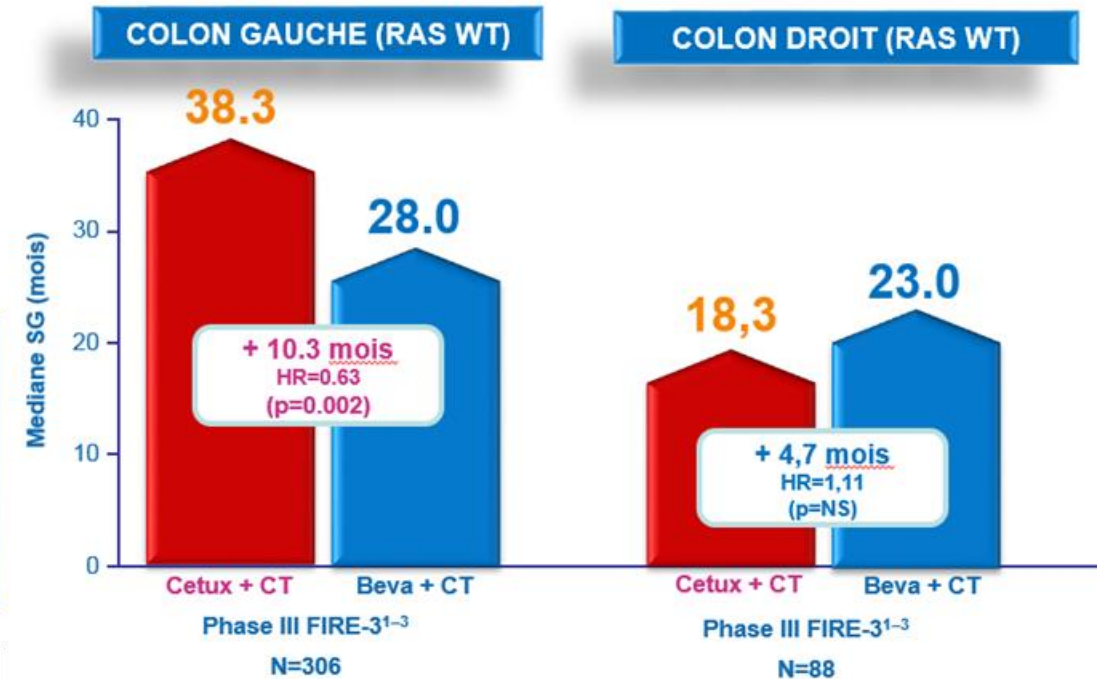
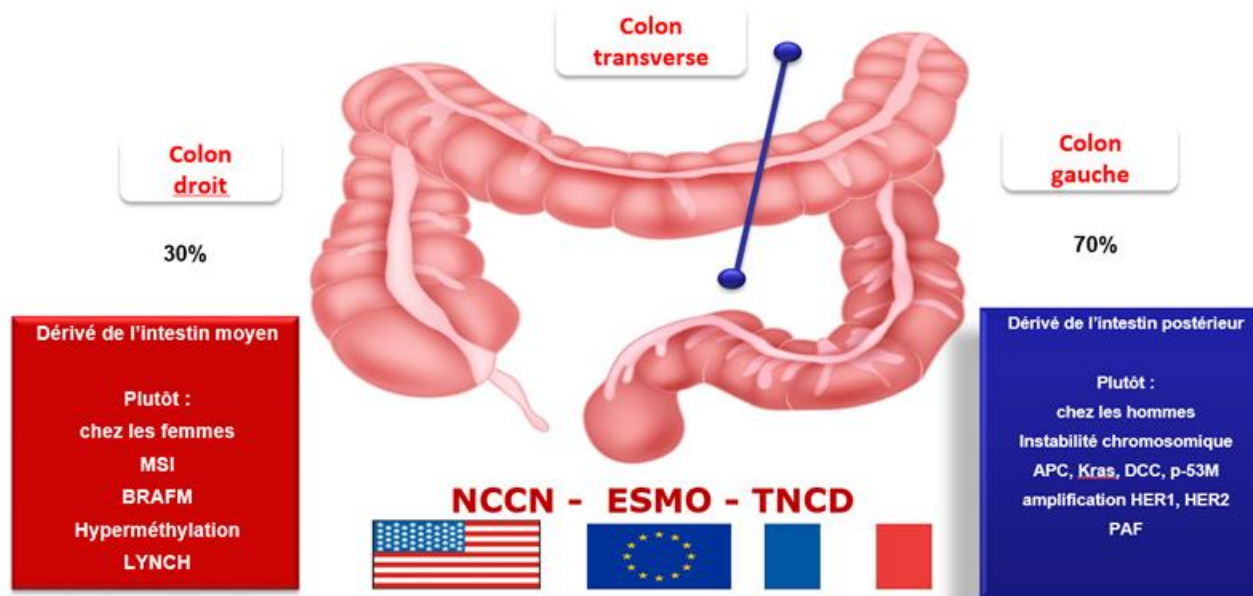
RAS WT : Impact de la latéralité



Réponses RECIST1.1 :
Supérieures avec le
cetuximab

SSP identiques :
10 mois (FIRE-3)
et 11 mois (CALGB)

• La Latéralité



RAS WT : Impact de la latéralité

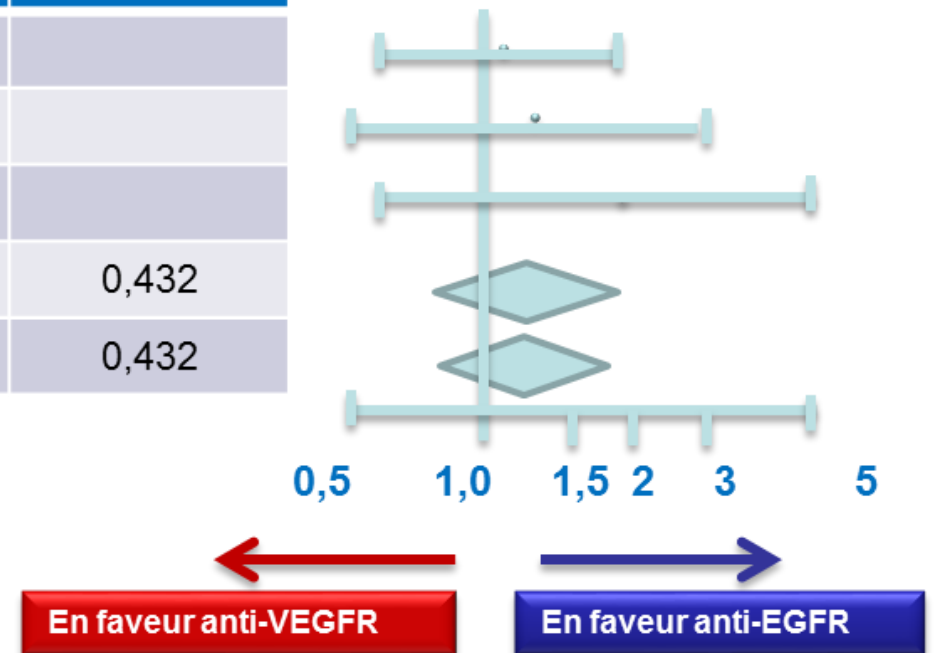


- La Latéralité et la réponse (CALGB 80405, FIRE-3 et PEAK)

ESSAI	N	Poids	OR	IC95%	p
CALGB 80405	149	55,2	1,1	[0,6-2]	
FIRE-3	88	28,2	1,11	[0,48-2,59]	
PEAK	36	18,6	1,8	[0,6-5,4]	
Total (FE)			1,2	[0,7-1,87]	0,432
Total (RE)			1,2		0,432

C : cetuximab
P : panitumumab
B : Bevacizumab

Hétérogénéité : $I^2 = 0\%$ [0%-94,2%]
 $P=0,728$



OBJECTIF et condition	BIOLOGIE	Choix CT + TC 1 ^{ère} ligne
Réponse Objective	« Super » WT	- <u>GAUCHE</u> : DOUBLET + EGFRi (CETUX ou PANI) - <u>DROIT</u> : DOUBLET OU TRIPLET + BEVA ou DOUBLET+ EGFRi
	RAS M	- DOUBLET OU TRIPLET + BEVA
	BRAF M	- TRIPLET ou DOUBLET + BEVA

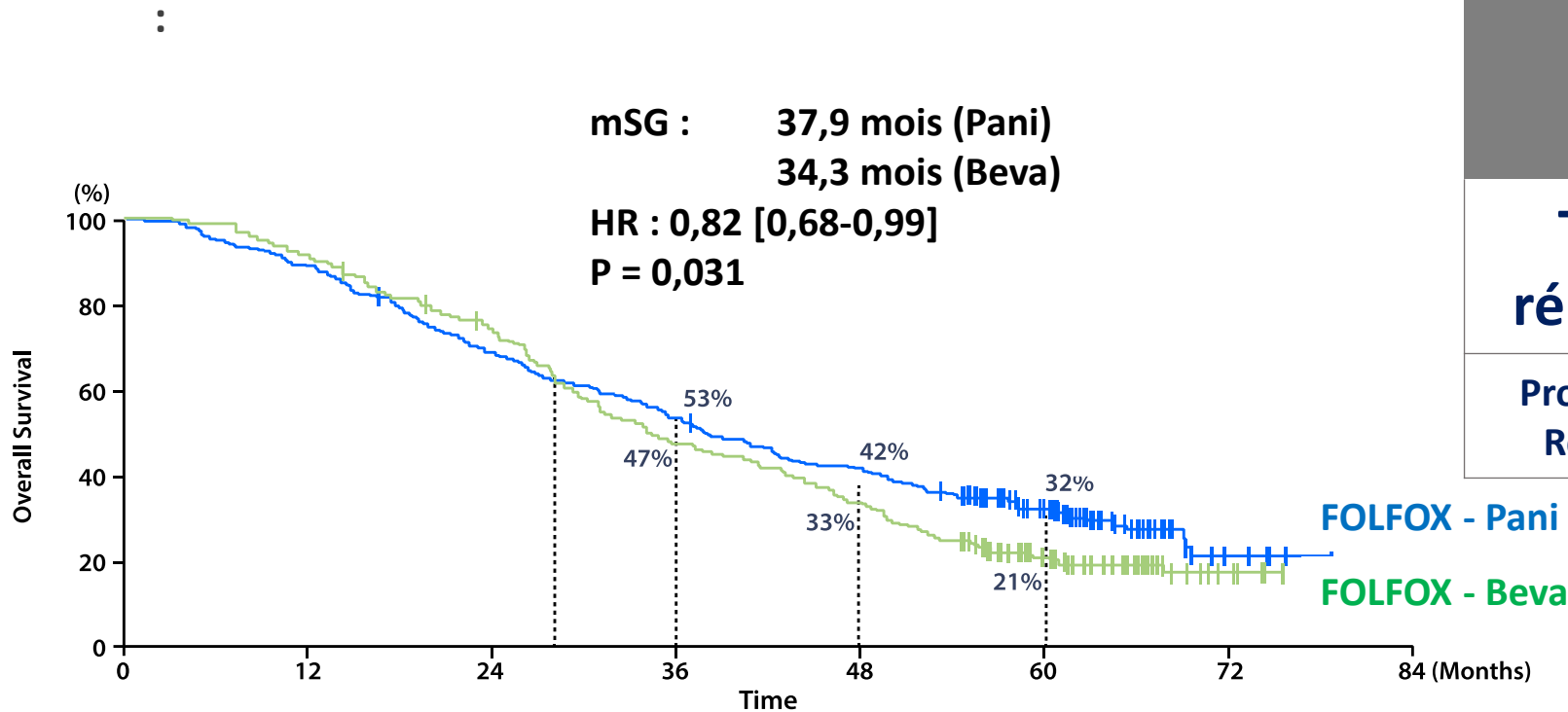
OBJECTIF et condition	BIOLOGIE	Choix CT + TC 1 ^{ère} ligne
Réponse Objective	« Super » WT	- <u>GAUCHE</u> : DOUBLET + Anti-EGFR(CETUX ou PANI) - <u>DROIT</u> : DOUBLET OU TRIPLET + BEVA ou DOUBLET+ Anti-EGFR
	RAS M	- DOUBLET OU TRIPLET + BEVA
	BRAF M	- TRIPLET ou DOUBLET + BEVA
Contrôle Tumoral	« Super » WT	- <u>GAUCHE</u> : DOUBLET + Anti-EGFR (CETUX ou PANI) - <u>DROIT</u> : DOUBLET + BEVA
	RAS M	- DOUBLET + BEVA
	BRAF M	- DOUBLET OU TRIPLET + BEVA

OBJECTIF et condition	BIOLOGIE	Choix CT + TC 1 ^{ère} ligne
Réponse Objective	« Super » WT	- <u>GAUCHE</u> : DOUBLET + anti-EGFR (CETUX ou PANI) - <u>DROIT</u> : DOUBLET OU TRIPLET + BEVA ou DOUBLET+ anti-EGFR
	RAS M	- DOUBLET OU TRIPLET + BEVA
	BRAF M	- TRIPLET ou DOUBLET + BEVA
Contrôle tumoral	« Super » WT	- <u>GAUCHE</u> : DOUBLET + Anti-EGFR (CETUX ou PANI) - <u>DROIT</u> : DOUBLET + BEVA
	RAS M	- DOUBLET + BEVA
	BRAF M	- DOUBLET OU TRIPLET + BEVA
Patient « fragile »	Non BRAF M	- CAPECITABINE + BEVA

RAS WT : Impact de la latéralité

Essai PARADIGM : mFOLFOX6 + Panitumumab vs mFOLFOX6 + Bevacizumab (Phase 3)

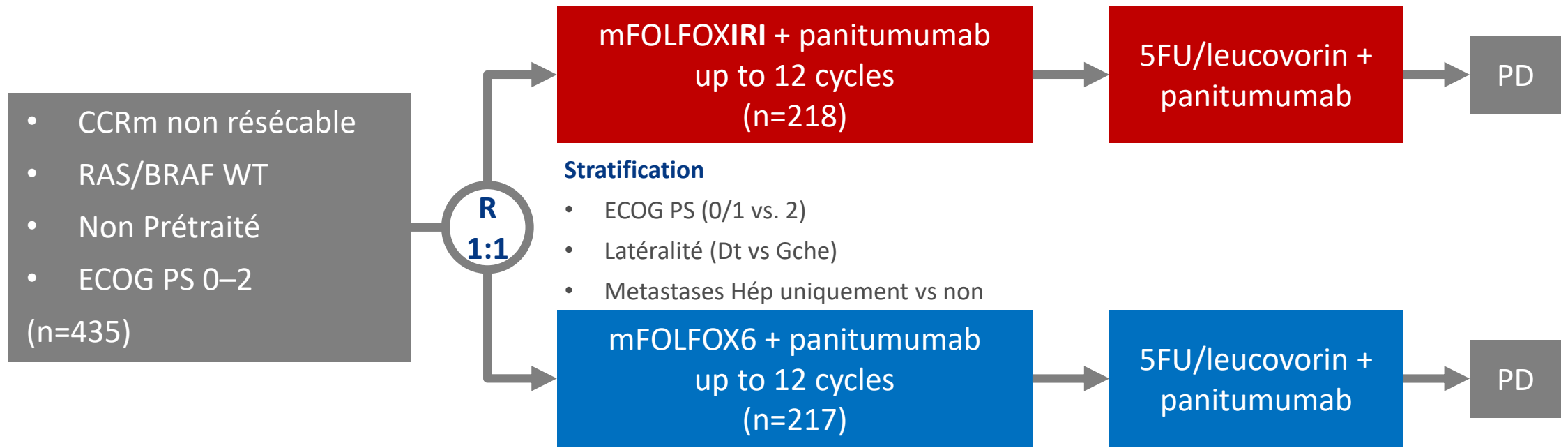
- Survie globale (Colon Gauche)



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Panitumumab	312	276	213	166	129	68	5	0
Bevacizumab	292	266	212	136	96	40	5	0

	Colon Gauche	
	Panitumumab + mFOLFOX6 (n=308)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n=287)
Taux réponse	80.2%	68.6%
Profondeur Réponse	- 59,4%	- 43,6%

- **Design de l'essai TRIPLETE (Ph 3) :**



Critère Principal

- ORR

Critères secondaires

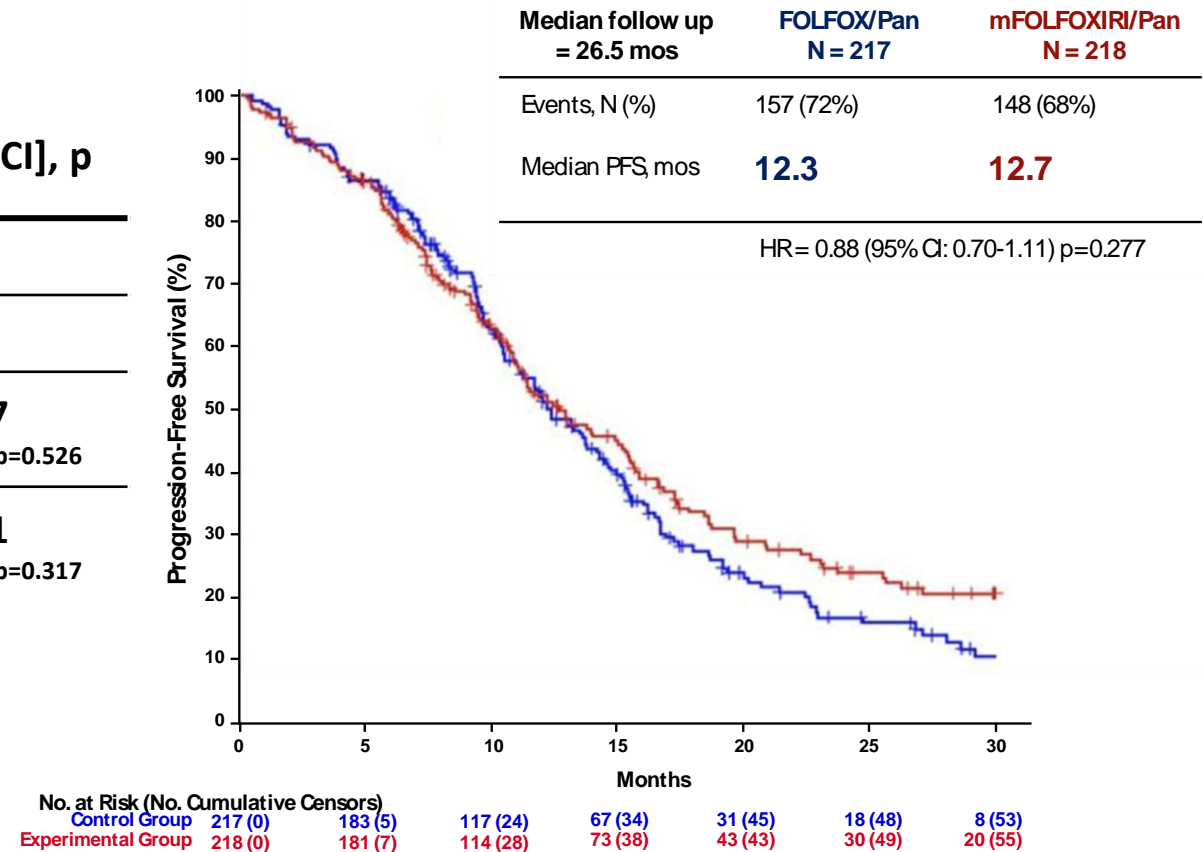
- Response, SSP, Résection R0, SG, Tolérance

RAS/ BRAF WT et CCR « gauche » : faut-il une Tri-chimio si utilisation d'un anti-EGFR ?

- Résultats de l'essai TRIPLETE (Ph 3) :

	FOLFOX/Pani N = 213	mFOLFOXIRI/Pani N = 218	OR [95%CI], p
Réponse complète	7%	7%	
Réponse partielle	69%	66%	
Taux réponse	76%	73%	0.87 [0.56-1.34], p=0.526
Taux résection R0	29%	25%	0.81 [0.53-1.23], p=0.317

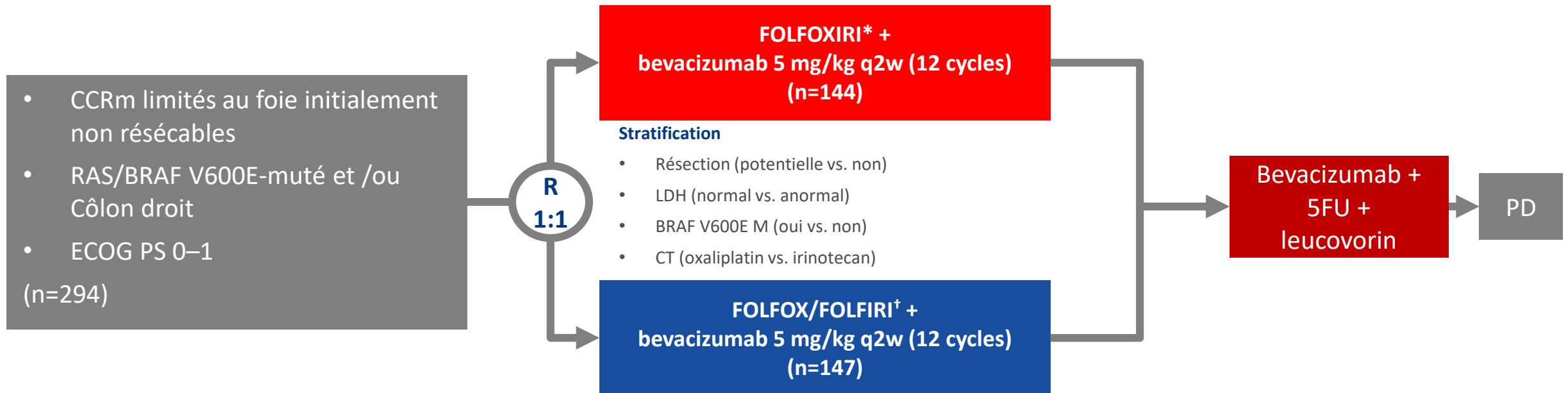
- Profondeur réponse: 47% vs 48% (p=0,845)
- Diminution précoce (>20% à 8 sem.) : 57% vs 58% (p=0,87)



- Toxicité grade 3-4 > FOLFIRINOX + Pani

CCR « droit » et/ou RASm ou BRAFm : tri-chimio si utilisation d'un anti-VEGF ?

- **Design de l'essai CAIRO-5 (Ph 3) :**



Critère Principal

- SSP

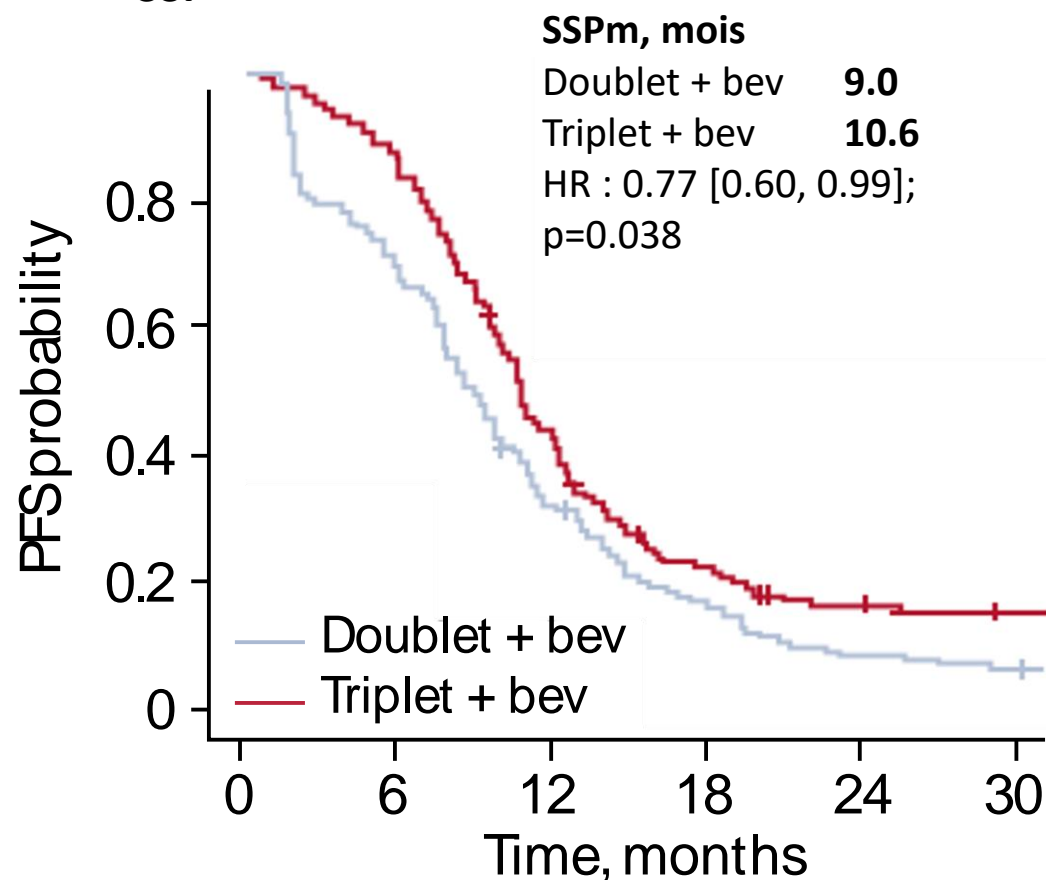
Critères secondaires

- SG, ORR, Résection R0/1, Tolérance

CCR « droit » et/ou RASm ou BRAFm : tri-chimio si utilisation d'un anti-VEGF ?

- Résultats de l'essai CAIRO-5 (Ph 3) :

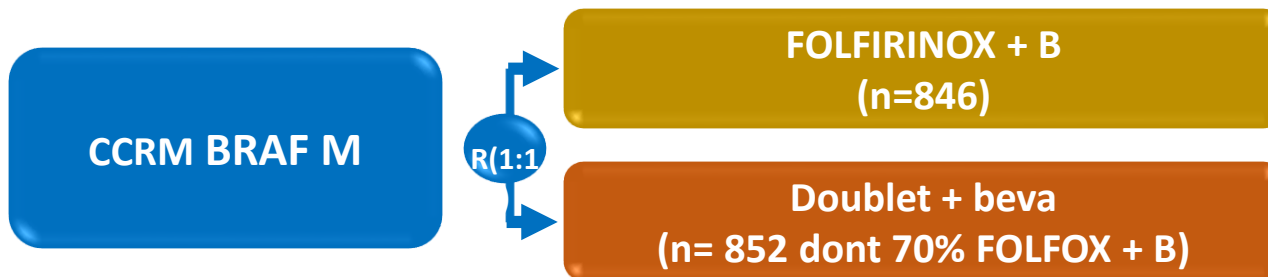
- SSP



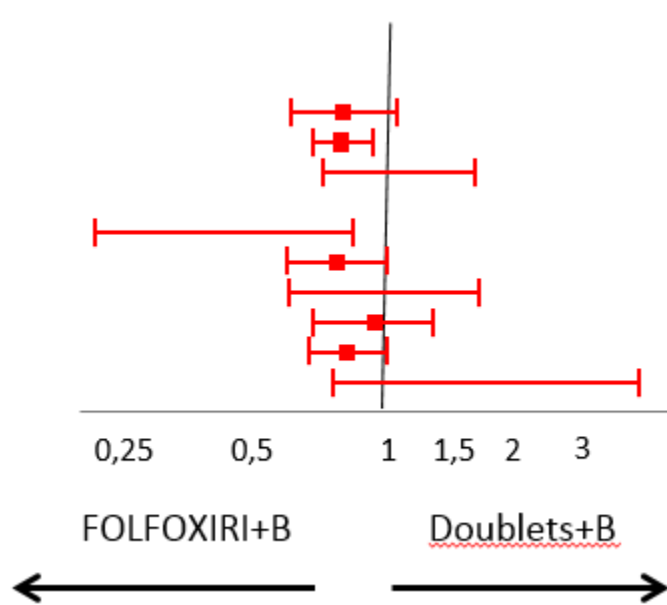
Toxicité	FOLFOXIRI + beva	FOLFOX/FOLFIRI + beva	p-value
Grade ≥3 AEs, %			
Toutes	75.7	59.2	<0.001
Neutropénie	38.2	12.9	0.003
Diarrhée	19.4	3.4	<0.001
Décès	1.4	0	<0.001

BRAF M : Bi ou Tri -CT + Beva ?

- Méta-analyse : Données individuelles des patients des essais TRIBE 1, TRIBE 2, STEAM, CHARTA et OLIVIA



Sous-groupe	Doublets/bev Events/N(%)	FOLFOXIRI/bev Events/N(%)	HR (IC 95%)	P
RAS				
RAS-BRAF wt	107/172 (62.2)	99/177 (55.9)	0.84 (0.64, 1.10)	0.337
RAS mut	316/430 (73.5)	289/422 (68.5)	0.83 (0.70, 0.97)	
BRAF mut	43/54 (79.6)	53/61 (86.9)	1.12 (0.75, 1.68)	
RAS				
Right-RAS/BRAF wt	21/31 (67.7)	21/44 (47.7)	0.44 (0.22, 0.88)	0.320
Right-RAS mut	110/149 (73.8)	113/168 (67.3)	0.80 (0.62, 1.05)	
RightBRAF mut	33/40 (82.5)	34/39 (87.2)	1.04 (0.63, 1.72)	
Left-RAS-BRAF wt	79/134 (59.0)	78/132 (59.1)	0.97 (0.71, 1.33)	
Left-RAS mut	199/273 (72.9)	173/250 (69.2)	0.85 (0.69, 1.05)	
Left-BRAF mut	91/13 (69.2)	19/22 (86.4)	1.77 (0.78, 4.01)	



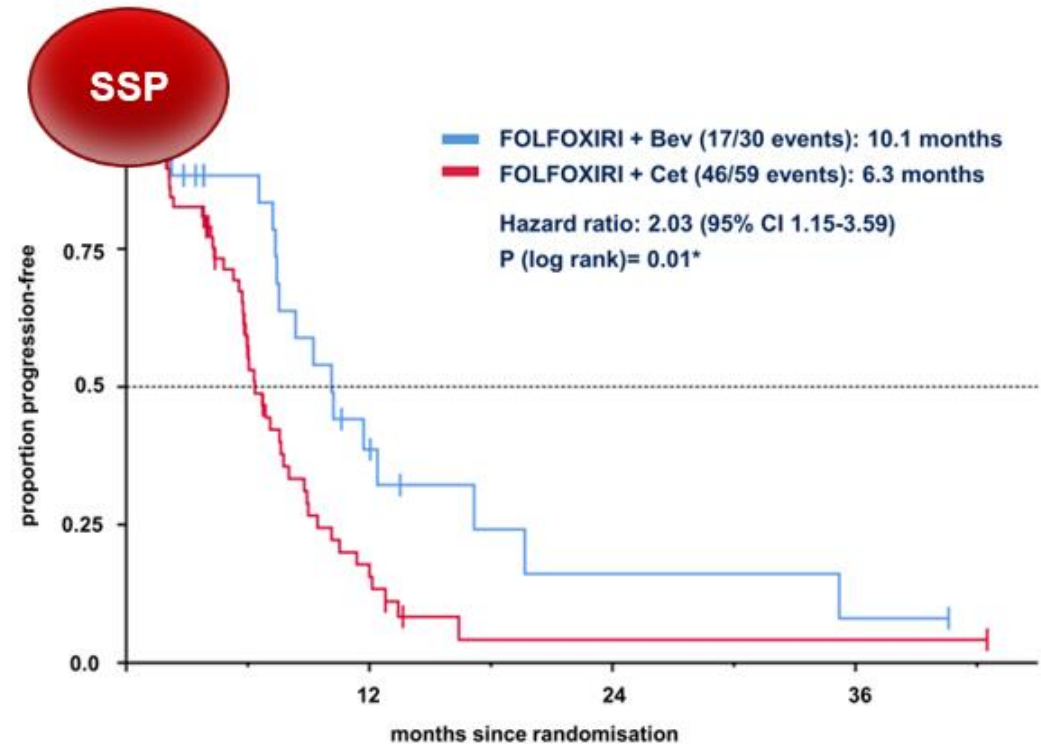
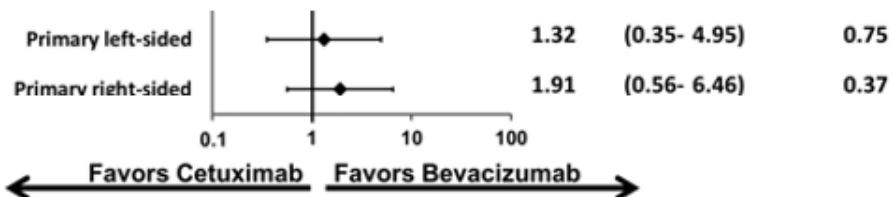
Intérêt du FOLFIRINOX + B ?

CCR BRAF muté : place des anti-EGFRs ?

- Essai FIRE-4.5 / AIO-KRK-0116 (NCT04034459) : TriCT + Beva vs TriCT + Cetux (Ph 2R)

- Fire 4.5 : Réponses

RECIST, % (n)	FOLFOXIRI Cetuximab (n=59)	FOLFOXIRI Bevacizumab (n=30)
Complete Response	3.4% (2)	6.7% (2)
Partial Response	45.8% (27)	53.3% (16)
Stable Disease	32.2% (19)	30.0% (9)
Progressive Disease	18.6% (11)	10.0% (3)
Objective Response Rate[#]	49.2% (29)	60.0% (18)
	p= 0.33 OR= 1.55 (80%CI: 0.87-2.78)	
Disease Control Rate	81.4% (48)	90.0% (27)
	p=0.29 OR = 2.06 (95% CI: 0.53-8.04)	



FOLFOXIRI + Bev (9/30 events): 17.1 months
 FOLFOXIRI + Cet (19/59 events): 15.2 months
 Hazard ratio: 1.35 (95% CI 0.61-3.00)
 P (log rank)= 0.46

MSI

- MSI (instabilité des microsatellites) : **forte charge mutationnelle** = sensibilité à l'immunothérapie
- Diagnostic de déficience du système Mismatch Repair (dMMR) et statut micro-Satellite instable (MSI) : **immunohistochimie** (IHC) et **biologie moléculaire** (PCR). concordance entre les 2 techniques : 90% à 97%
- 1^{ère} ligne, CCRm MSI/dMMR, : pembrolizumab vs. chimiothérapie ± thérapie(s) ciblée(s) améliore significativement SSP, taux de réponse, QdV*, mais sans augmentation significative de la SG

*QdV : qualité de vie

MSI

- MSI (instabilité des microsatellites) : **forte charge mutationnelle** = sensibilité à l'immunothérapie
- Diagnostic de déficience du système Mismatch Repair (dMMR) et statut micro-Satellite instable (MSI) : **immunohistochimie** (IHC) et **biologie moléculaire** (PCR). concordance entre les 2 techniques : 90% à 97%
- 1^{ère} ligne, CCRm MSI/dMMR, : pembrolizumab vs. chimiothérapie ± thérapie(s) ciblée(s) améliore significativement SSP, taux de réponse, QdV*, mais sans augmentation significative de la SG
- A.M.M. du pembrolizumab en Europe (janvier 2021), en 1^{ère} ligne du CCRm MSI/dMMR.
- Dans CCRm MSI/dMMR, le **nivolumab** (anticorps anti-PD1), associé avec l'ipilimumab (anticorps anti-CTLA4) en situation de résistance ou d'intolérance aux fluoropyrimidines, à l'oxaliplatine et à l'irinotécan ± thérapie(s) ciblée(s) améliore taux de réponse, survie sans progression et survie globale (AMM en Europe).

*QdV : qualité de vie

Tumeurs « MSI-high » (MSI-H) : IT mieux que chimiothérapie ?

■ Immunothérapie en L1 (Keynote—177)

CCRM MSI-H/dMMR
Non prétraité
PS 0-1
≥1 lésion mesurable
(N=307)



R(1:1)

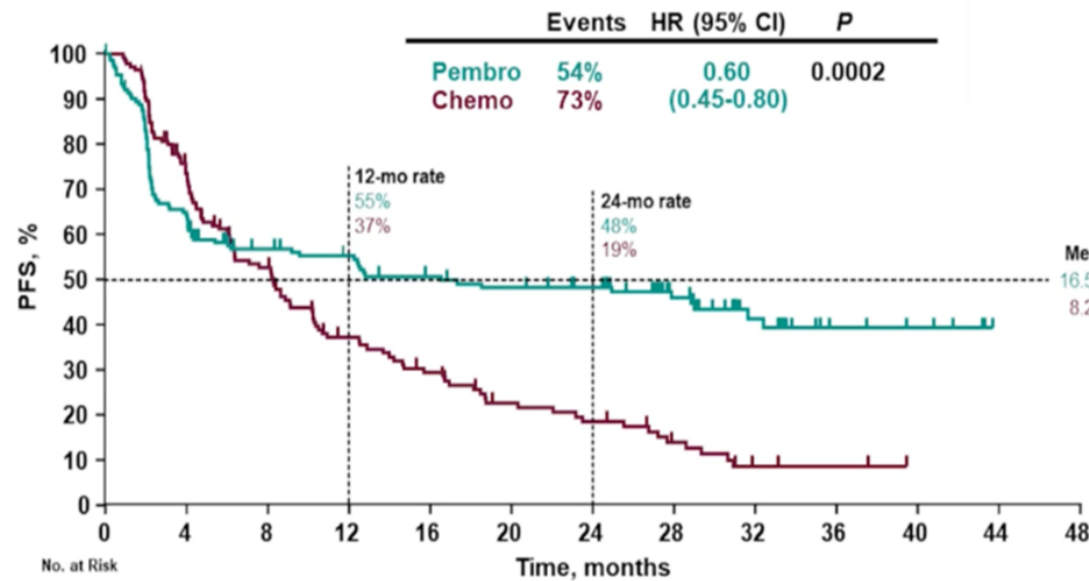


PEMBROLIZUMAB 200 mg/3 semaines
(pendant une durée maximale de 2 ans)

DOUBLET CT+ BEVA OU CETUX
(jusqu'à progression ou toxicité limitante)

- Co-critères de jugement principaux : SSP (RECIST v1.1 en relecture centralisée en aveugle) et la SG

Survie Sans Progression



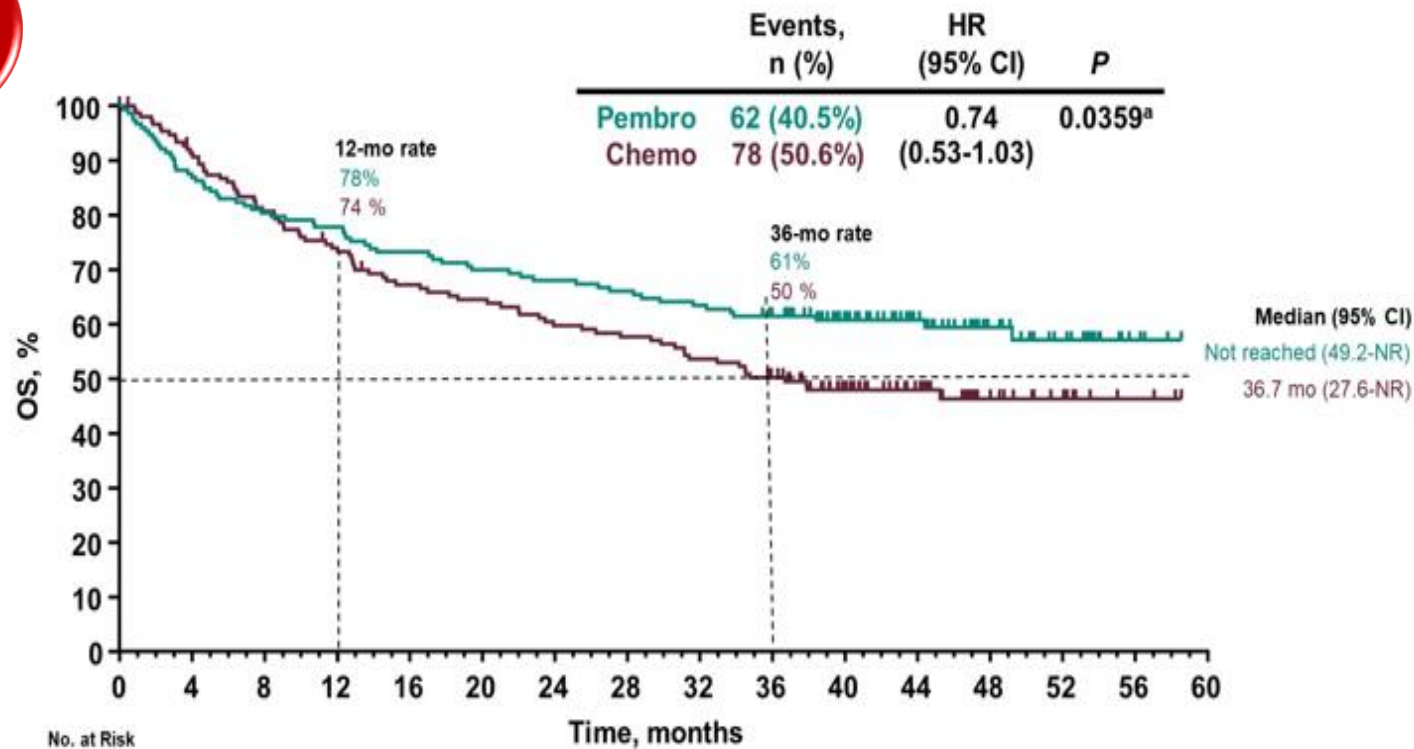
Médiane SSP : 16,5 vs 8,2 mois

Tumeurs « MSI-high » (MSI-H) : IT mieux que chimiothérapie ?

■ SG à la 2^{ème} AI

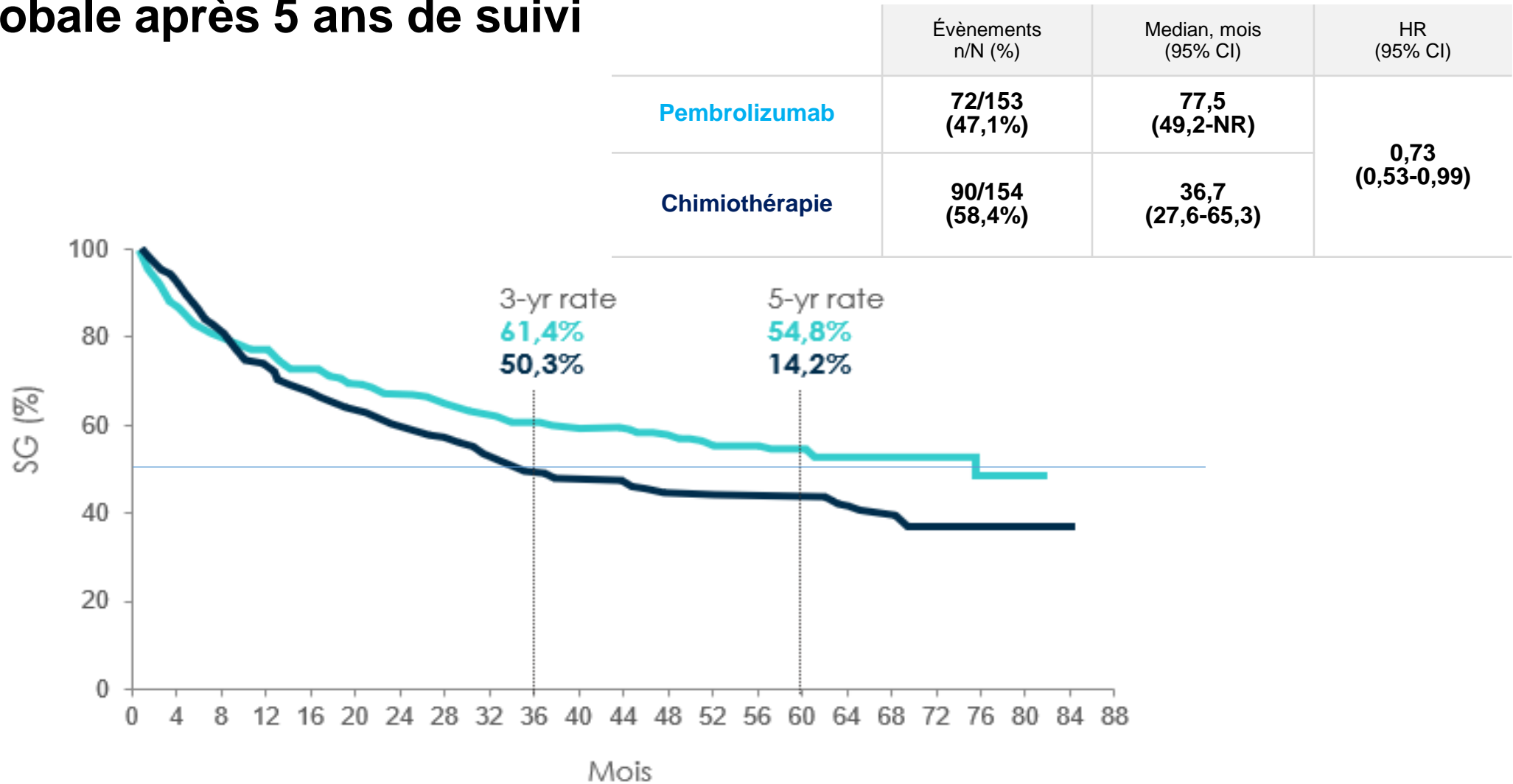
	Pembrolizumab N = 153	Chemotherapy N = 154
Any anti-PD-1/PD-L1 therapy, n (%)	14 (9.2)	93 (60.4)
On protocol therapy - pembrolizumab ^a	8 (5.2)	56 (36.4)
Off protocol therapies	6 (3.9)	37 (24.0)

Cross Over : 60%



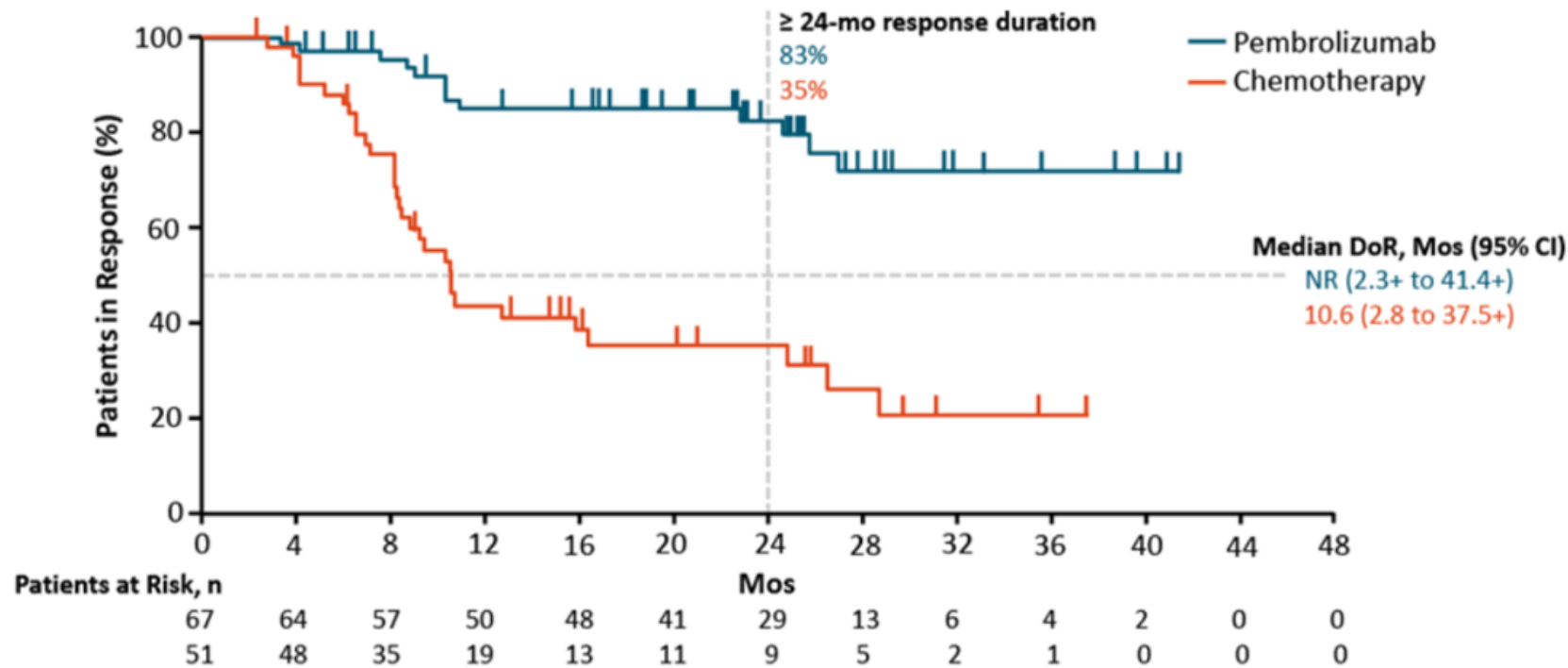
Tumeurs « MSI-high » (MSI-H) : IT mieux que chimiothérapie ?

■ Survie globale après 5 ans de suivi



Tumeurs « MSI-high » (MSI-H) : IT mieux que chimiothérapie ?

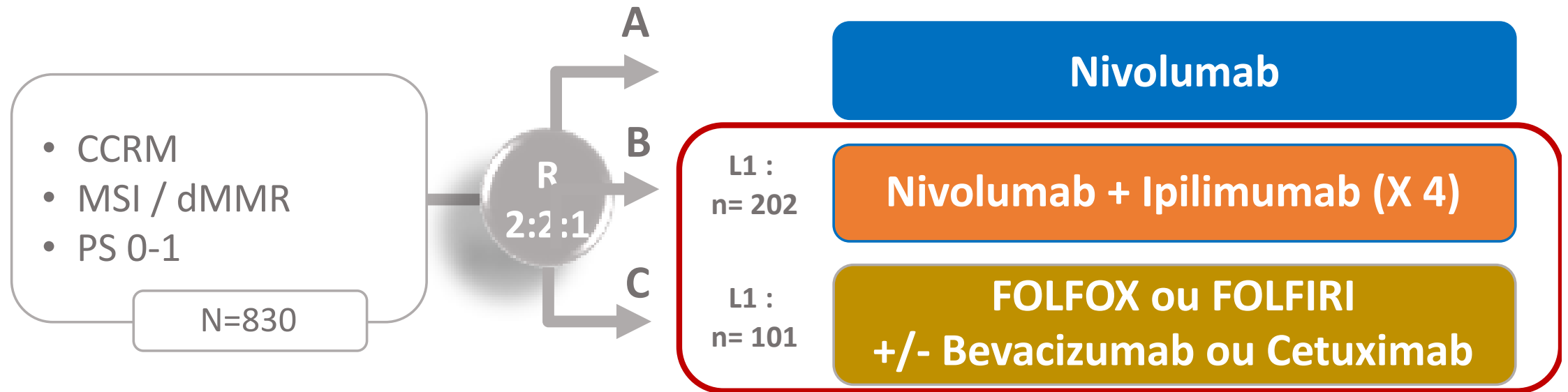
KEYNOTE-177 : durée de la réponse



Faut-il réséquer les métastases d'un patient répondeur à l'immunothérapie ?

Nivolumab + Ipilimumab vs. chimio en L1 des CCRm MSI-H

Etude CheckMate 8HW



○ **Stratification :**

- Lignes ant. : 0 vs 1 vs ≥ 2
- Loc. tumeur : Dt vs Gche

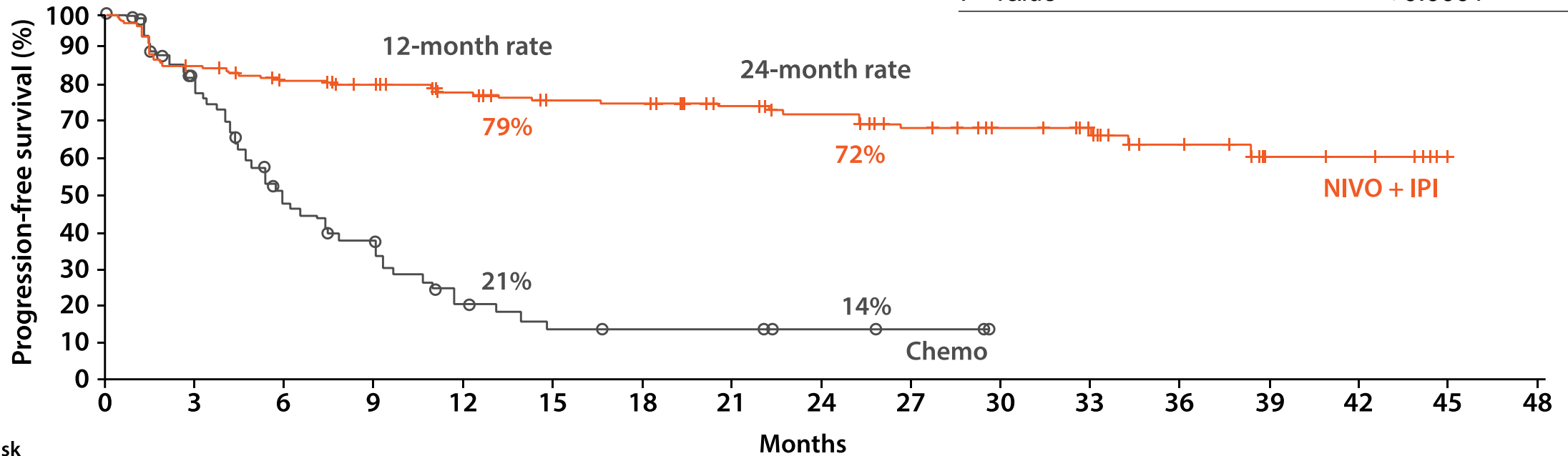
○ **Obj. principal :**

- SSP (Bras B vs C) (BIRC ; RECIST1.1)
- SSP (Bras B vs A) (BIRC ; RECIST1.1)

Nivolumab + Ipilimumab en L1 des CCRm MSI-H

- **SSP (Nivo + Ipi vs CT) :**

1L centrally confirmed MSI-H/dMMR	NIVO + PI (n = 171)	Chemo (n = 84)
Median PFS, mo	NR	5.9
95% CI	38.4-NE	4.4-7.8
HR (97.91% CI)	0.21 (0.13-0.35)	
P -value	< 0.0001	



No. at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
NIVO + IPI	171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0
Chemo	84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

MSI et BRAFm

BRAF V600E et MSI-H : efficacité de l'immunothérapie ?

- Analyse poolée

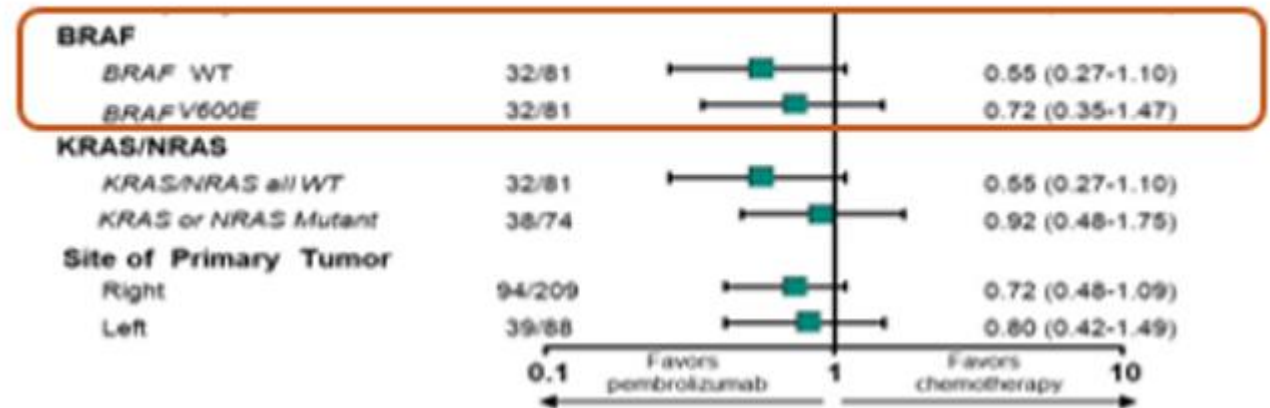
→ CAIRO, CAIRO2, COIN, FOCUS (n=3063)

- ▶ 153 (15%) MSI-H
- ▶ 250 (8,2%) BRAF Muté

Essais	BRAF ^{V600E} Muté		BRAF ^{V600E} WT	
	MSI-H/dMMR	MSS/pMMR	MSI-H/dMMR	MSS/pMMR
CAIRO	48%	52%	2,0%	98,0%
CAIRO-2	26,7%	73,3%	3,6%	96,4%
COIN	16,7%	83,3%	3,4%	96,6%
FOCUS	15,0%	85,0%	4,5%	95,5%
Analyse Poolée	21,2%	78,8%	3,6%	96,4%
p		0,002		0,239

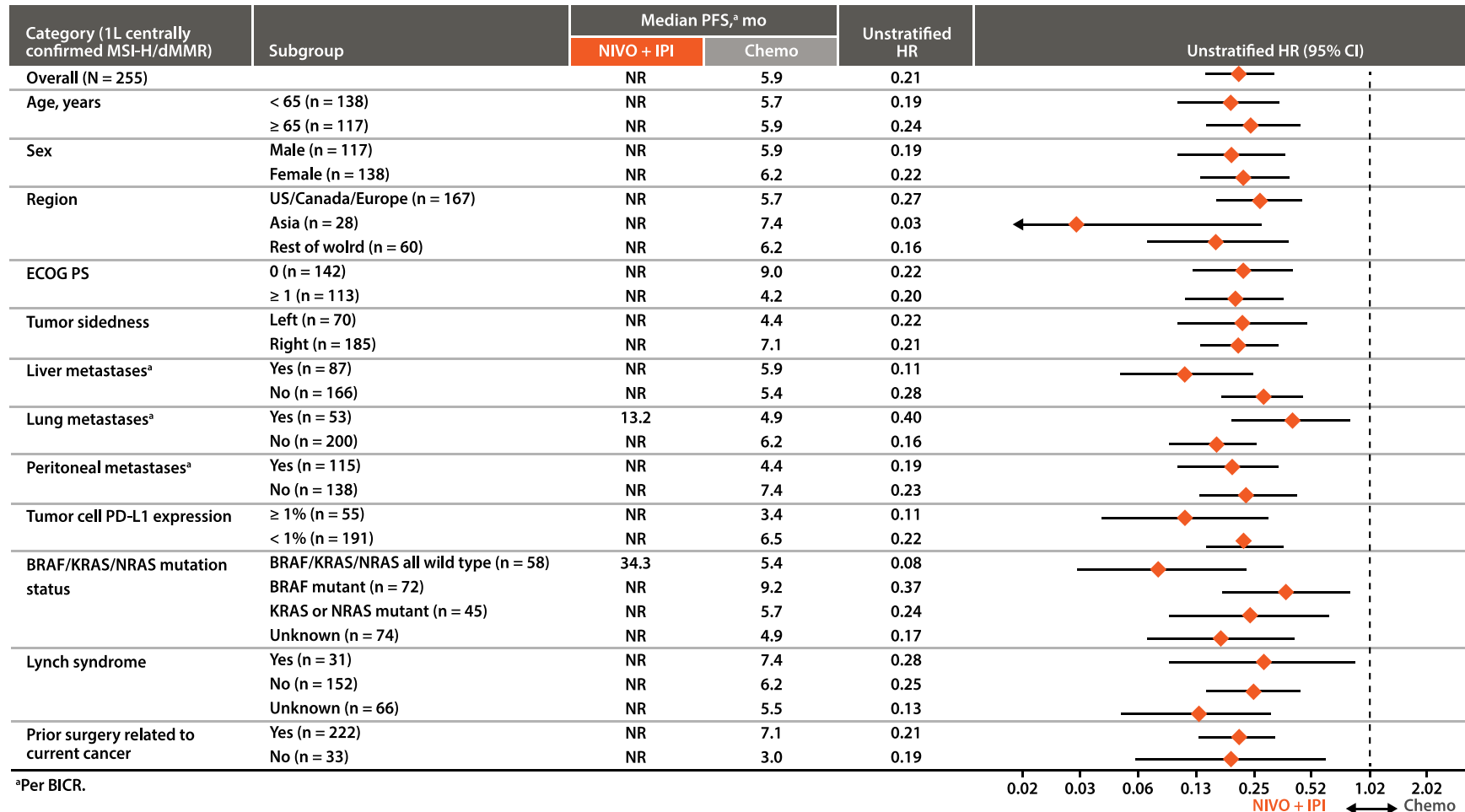
**BRAF V600E muté
ET MSI : 20% !**

- Pembro L1 (SG / Sous-groupes)



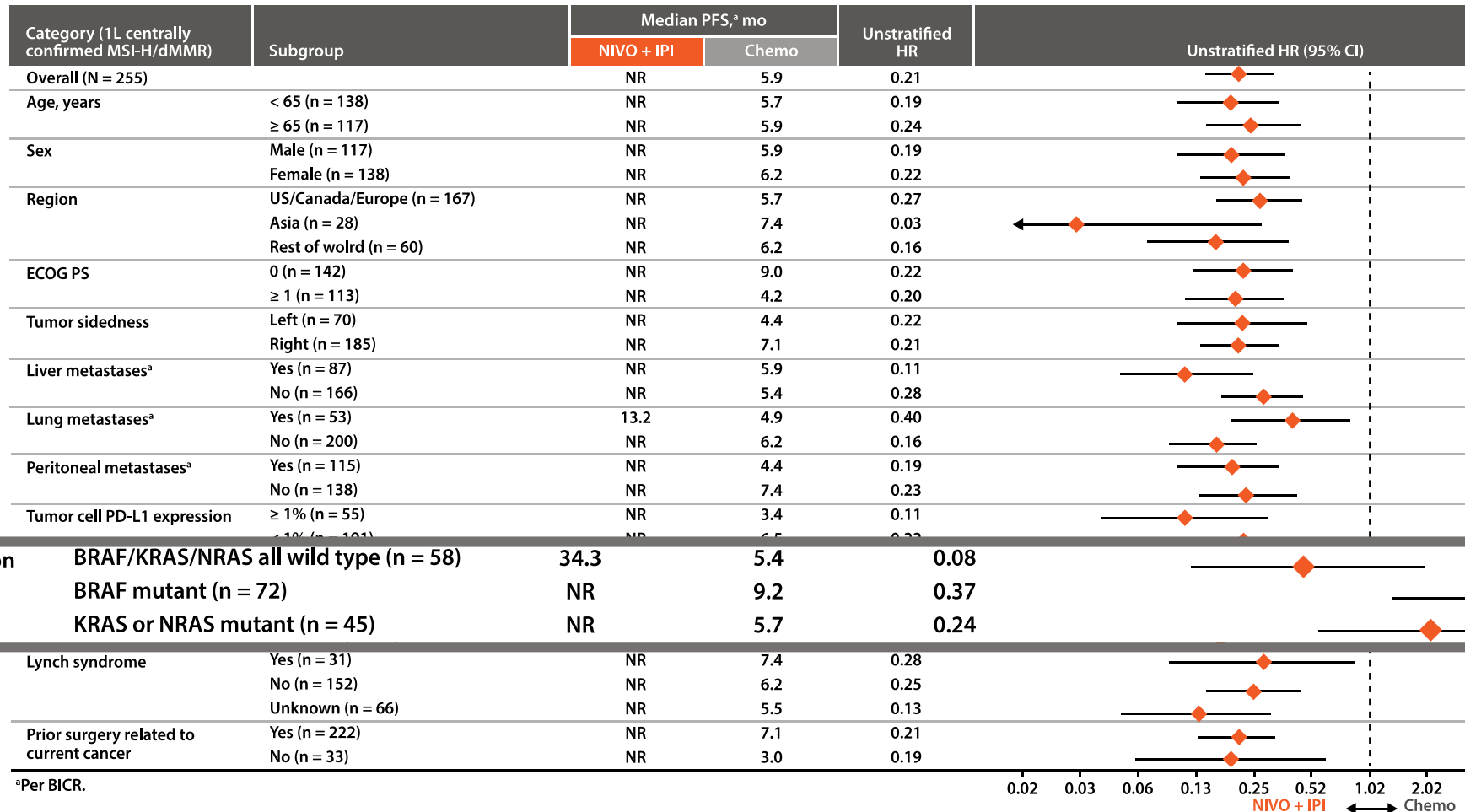
Nivolumab + Ipilimumab en L1 des CCRm MSI-H

- Survie sans progression (Nivo + Ipi vs CT) : Sous-Groupes



Nivolumab + Ipilimumab en L1 des CCRm MSI-H

- SSP (Nivo + Ipi vs CT) : Sous-Groupes



Conclusions pour traitement de 1ère ligne

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Actualisation du TNCD CCRm
(10 05 2023)

• La latéralité et le choix de L1

En cas du choix d'une monochimiothérapie (comorbidité ou stratégie d'escalade thérapeutique, le choix de la thérapie ciblée (anti-EGFR ou anti-VEGF) sera identique à celui fait pour un doublet ou un triplet (accord d'experts)

○ RAS/BRAF WT

B F O / I ***

○ RAS Muté

B F O I

○ BRAF Muté

B F O / I

○ RAS/BRAF WT

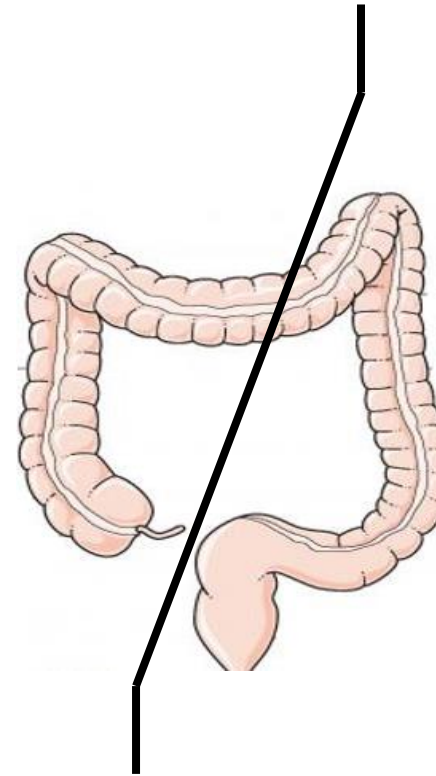
E F O / I

○ RAS Muté

B F O / I

○ BRAF Muté

B F O / I



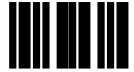
* Bevacizumab

** Cetuximab ou Panitumumab

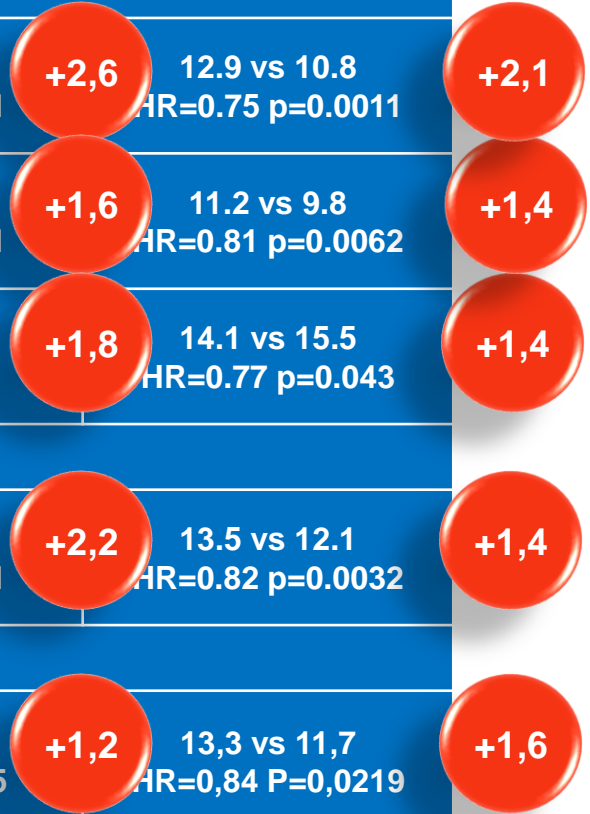
*** Si objectif de réponse RECIST

Les traitements de « L2 »

L2 : place privilégiée des antiVEGFs



Essais	Traitement	Controle	RR, %	Mediane SSP (mois)	Mediane SG (mois)
Bevacizumab					
E3200	Bevacizumab FOLFOX4 (n=286)	FOLFOX4 (n=291)	22.7 vs 8.6 p<0.0001	7.3 vs 4.7 HR=0.61 p<0.0001	12.9 vs 10.8 HR=0.75 p=0.0011
TML	Bevacizumab + CT (n=409)	CT (n=411)	5 vs 4 p=0.31	5.7 vs 4.1 HR=0.68 p<0.0001	11.2 vs 9.8 HR=0.81 p=0.0062
BEBYP	Beva + CT (n=92)	CT (n=92)	21 vs 17 p=0.573	6.8 vs 5.0 HR=0.70 p=0.01	14.1 vs 15.5 HR=0.77 p=0.043
Aflibercept					
VELOUR	Aflibercept + FOLFIRI (n=612)	FOLFIRI (n=614)	19.8 vs 11.1 P=0.0001	6.9 vs 4.7 HR=0.76 p<0.0001	13.5 vs 12.1 HR=0.82 p=0.0032
Ramucirumab					
RAISE	Ramucirumab + FOLFIRI (n=536)	FOLFIRI (n=536)	13,4 vs 12,5 P=0,63	5,7 vs 4,5 HR=0,79 P=0,0005	13,3 vs 11,7 HR=0,84 P=0,0219

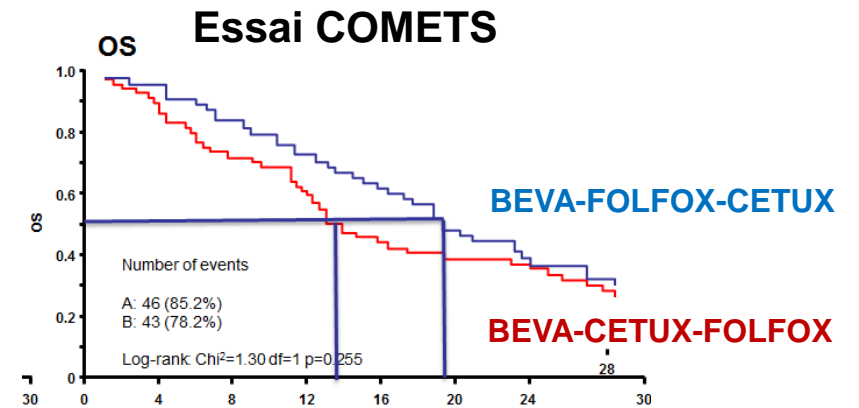
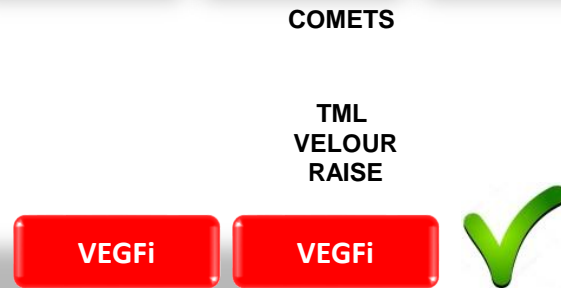


Importance de la Séquence L1-2 des thérapies ciblées

L1



← Δ SG : 6 mois !



Cascinu S *et al. Ann Oncol* 2015; 26 (suppl 6): abstr 2006

Importance de la Séquence L1-2 des thérapies ciblées

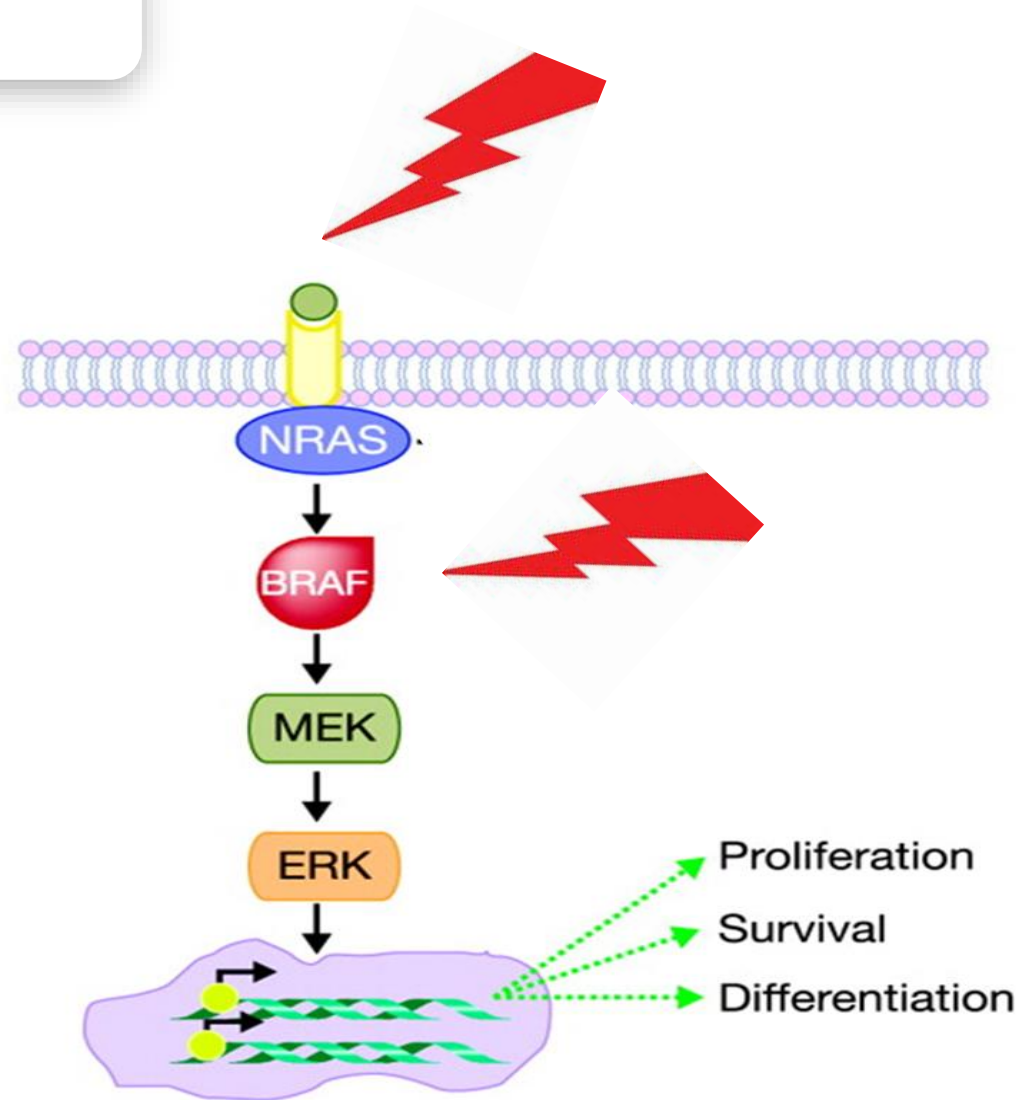


++ car rechallenge anti-EGFR envisageable



Phelip JM, et al. «[Cancer](#) colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [En ligne] [<http://www.tncd.org>]

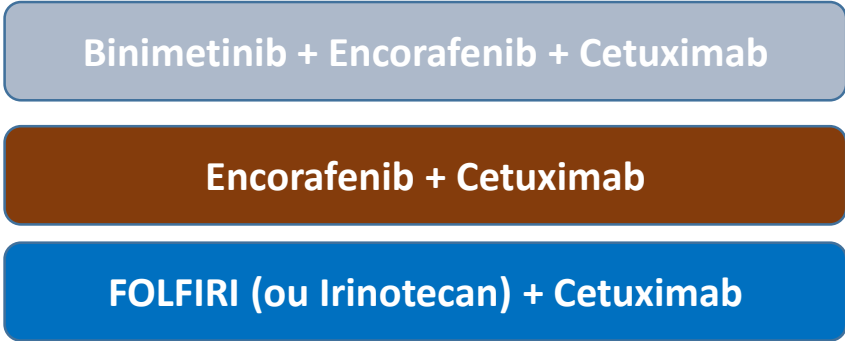
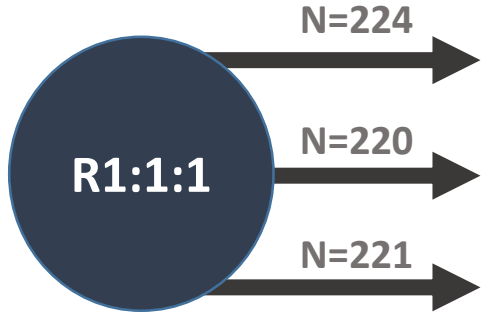
BRAF^{V600E} M



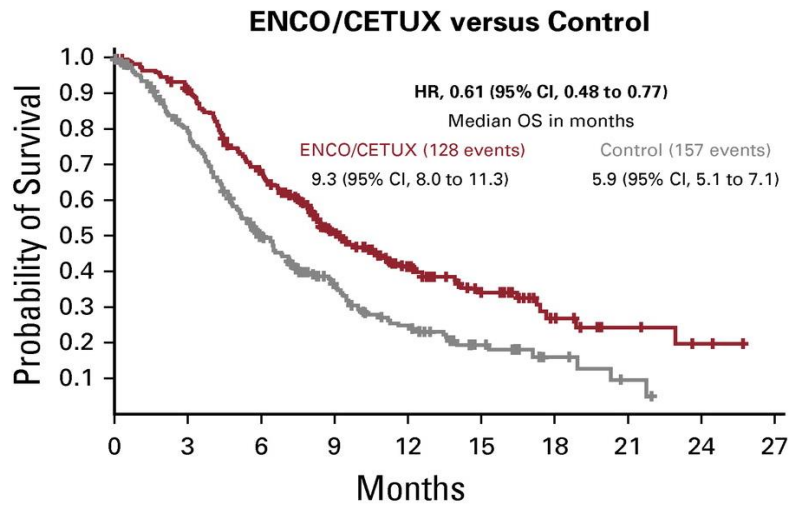
Enco + Cetux : Essai Beacon

Etude BEACON

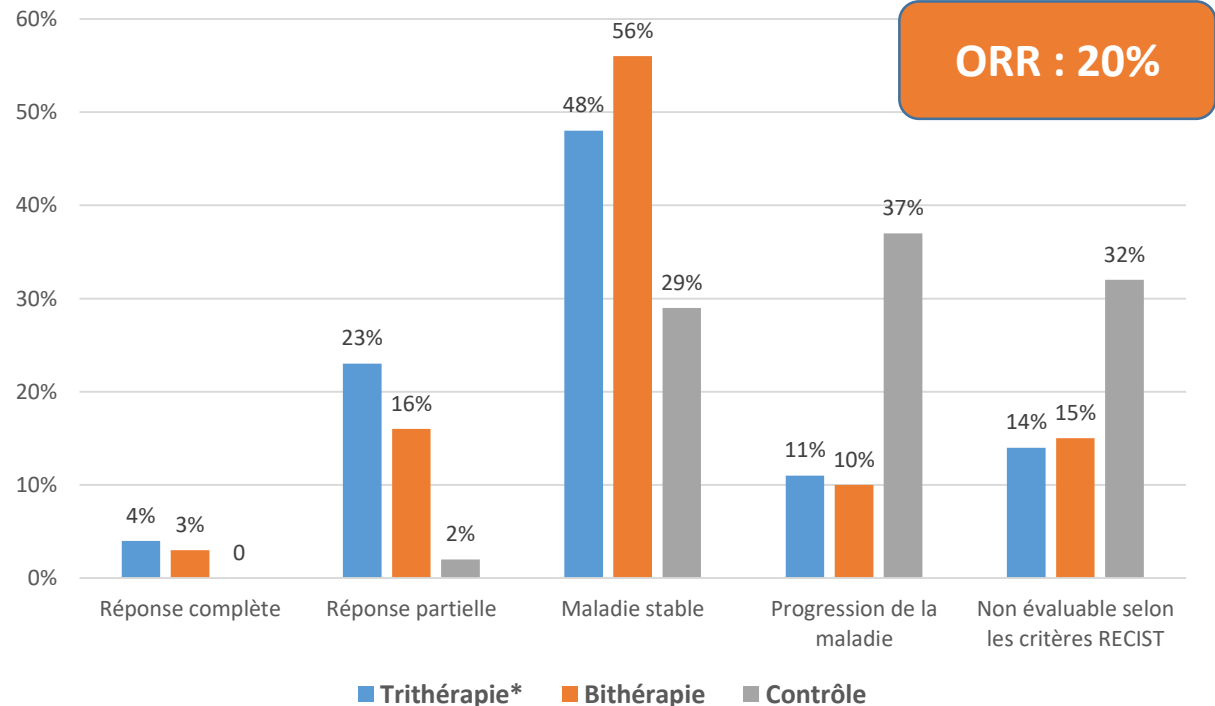
665 pts BRAF
V600E mutés
L2 ou L3



Critères de jugement 1 :
- SG
- RR

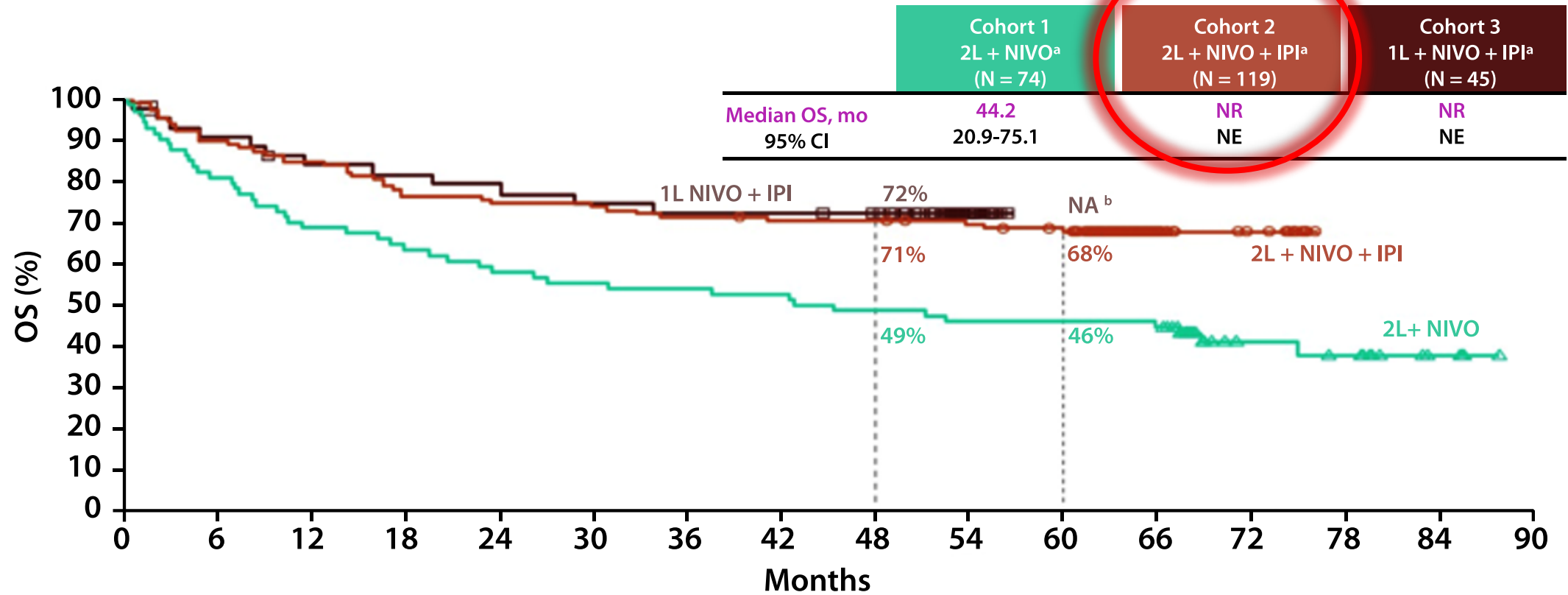


Number of patients at risk		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
ENCO/CETUX	220	197	143	83	47	28	13	7	2	0	0
Control	221	166	98	54	33	15	6	2	0	0	0



Tumeurs MSI : Immunothérapie

- Essai CM-142 (Survie Globale) :



Conclusion L2

RAS/BRAF WT

L1

5FU ou Bi-CT +
EGFRi ou Beva

L1

Tri-CT + EGFRi ou
Beva

Bi-CT + Beva

Tri/Tipi +
Beva

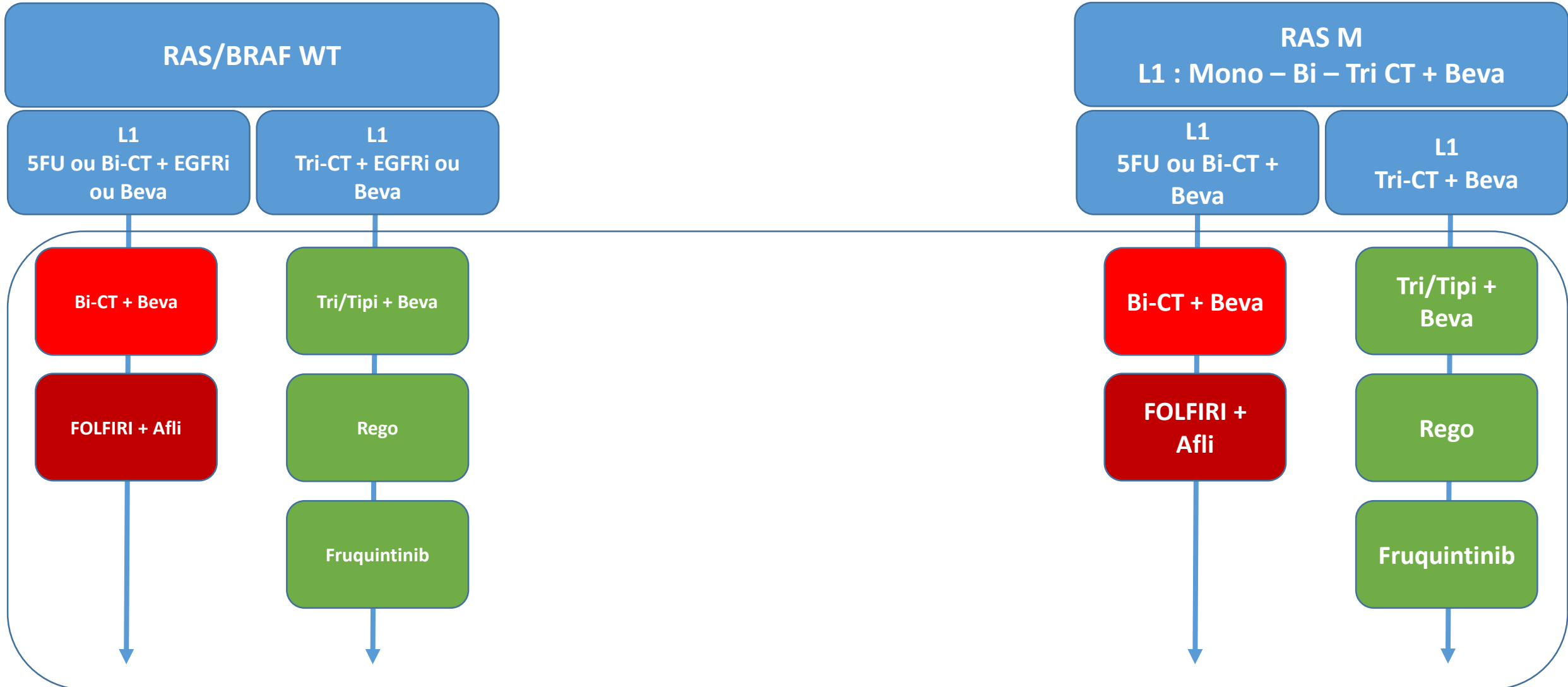
FOLFIRI +
Afli

Rego

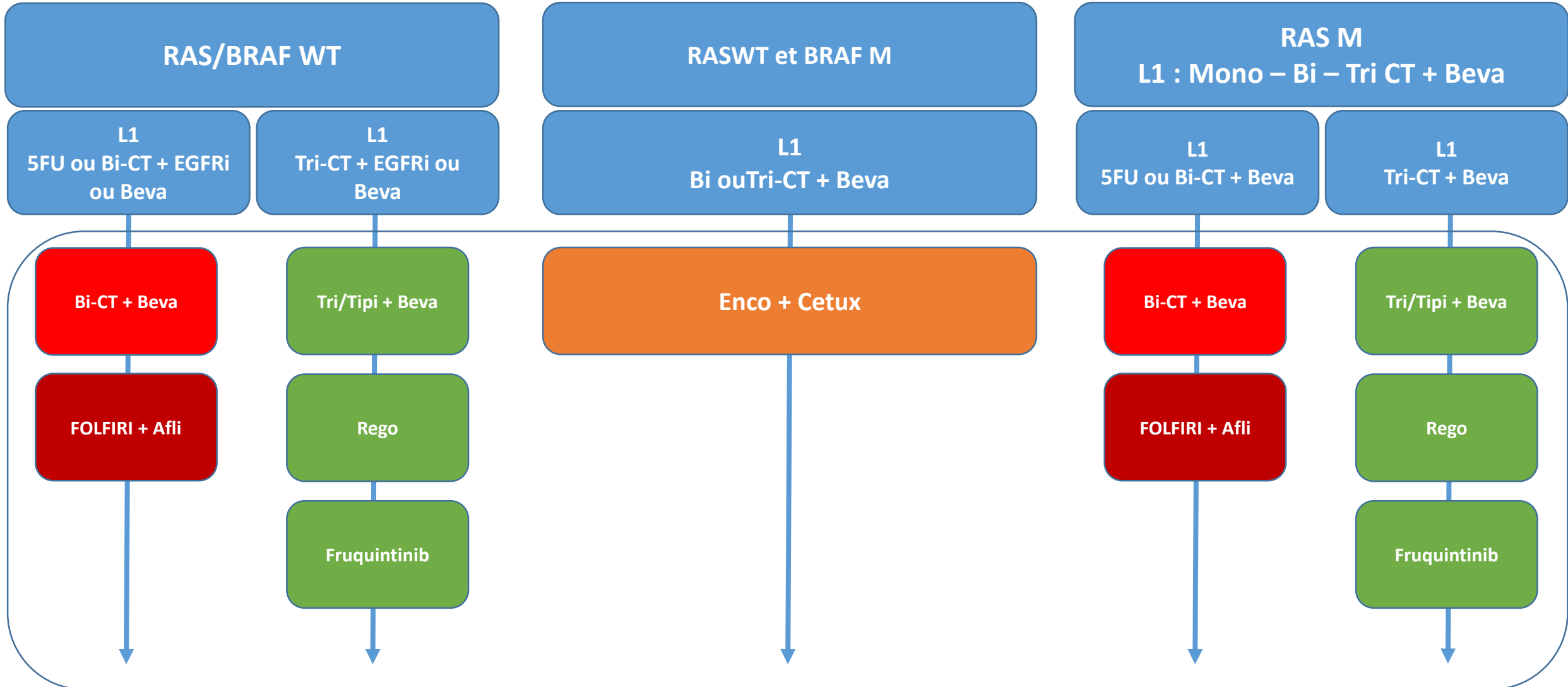
Fruquintinib



Conclusion L2



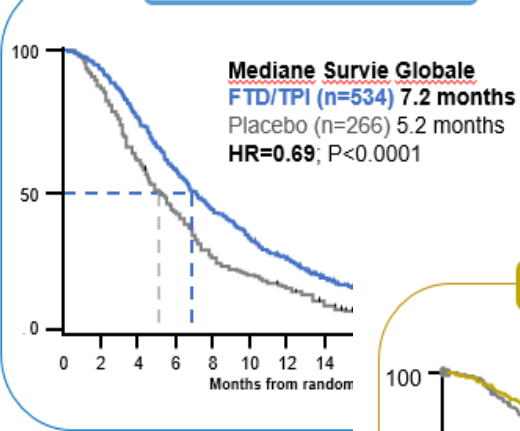
Conclusion L2



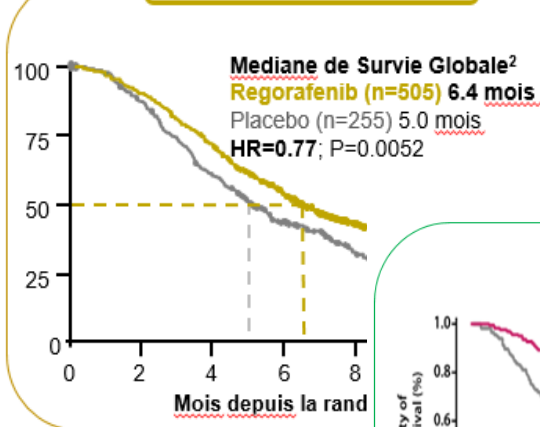
Les traitements de « $L \geq 3$ »

Le FTD/TPI, le Regorafenib et le Fruquintinib : Pas de sélection biologique

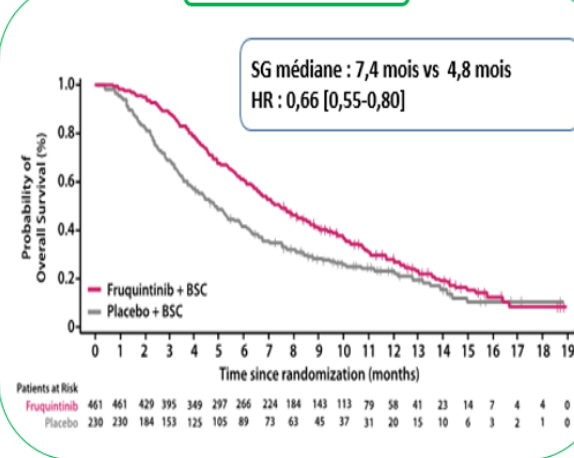
Phase 3 RECOURSE



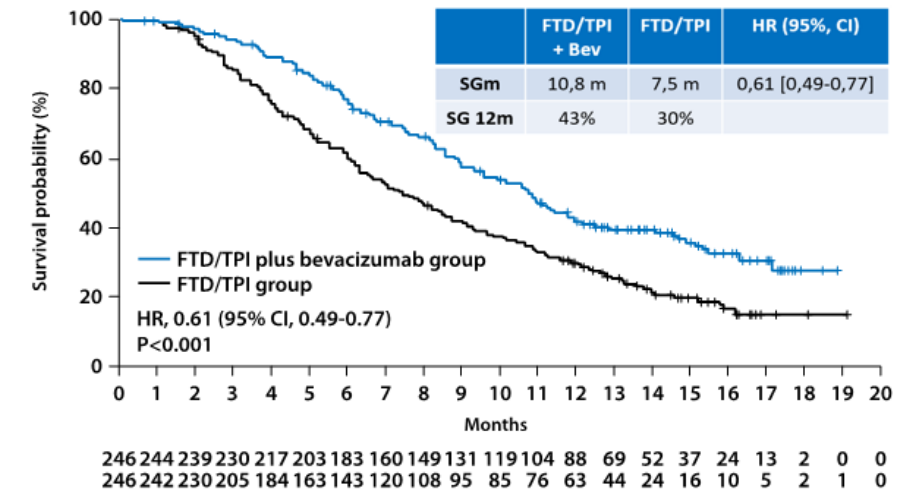
Phase 3 CORRECT



Phase 3 FRESCO



Phase 3 SUNLIGHT

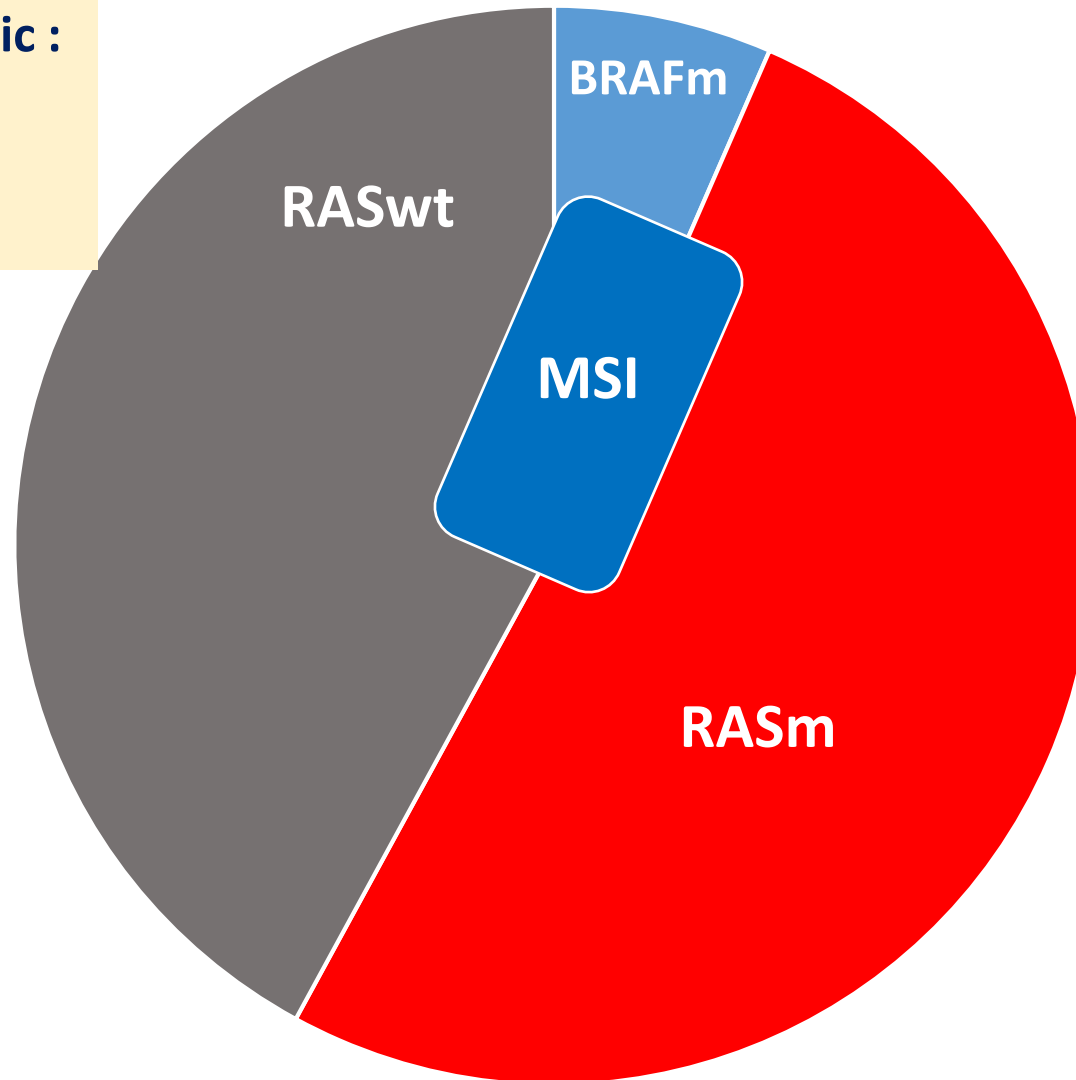


1^{ère} intention

Les biomarqueurs

- A analyser dès le diagnostic :

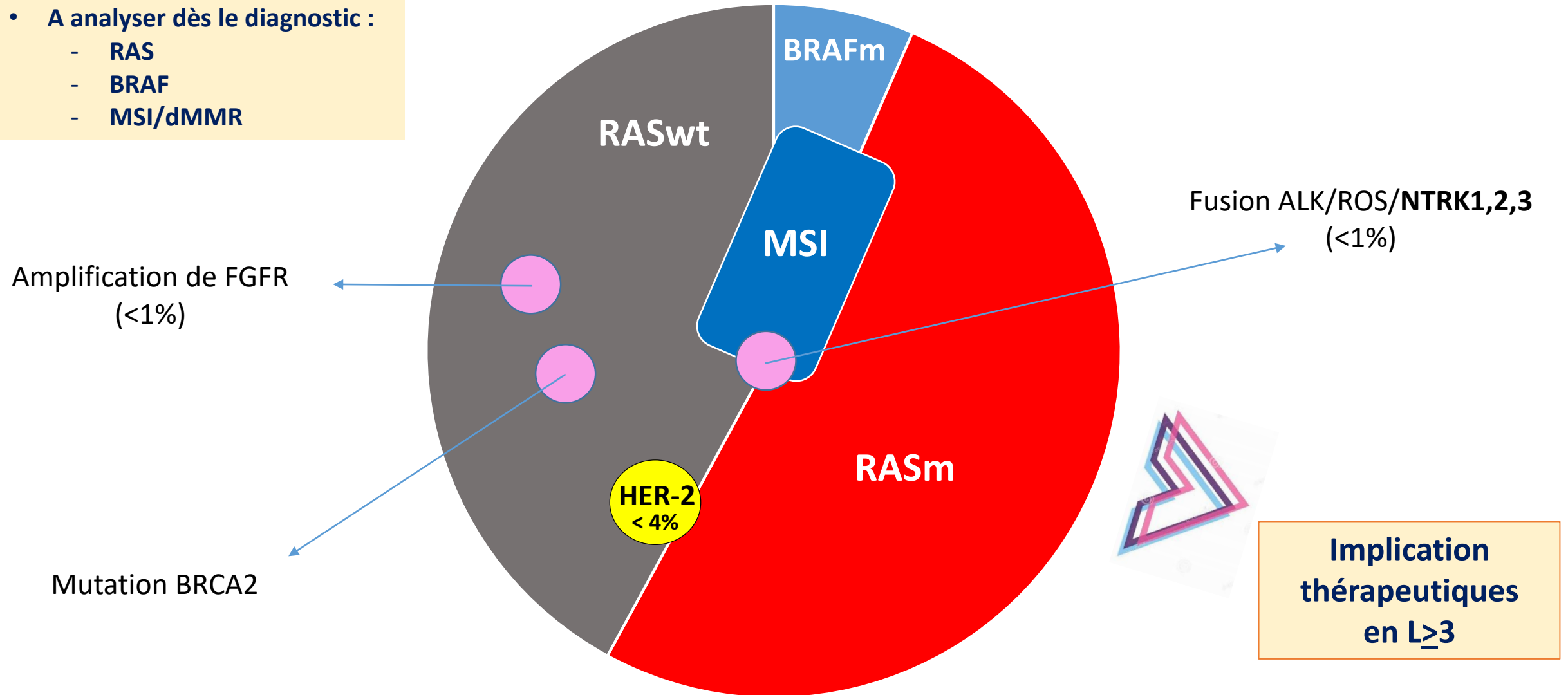
- RAS
- BRAF
- MSI/dMMR



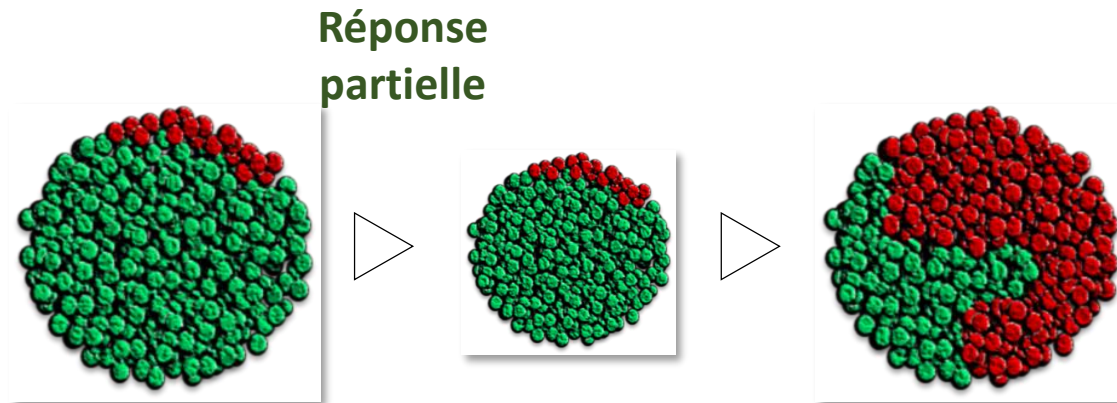
Les biomarqueurs

- A analyser dès le diagnostic :

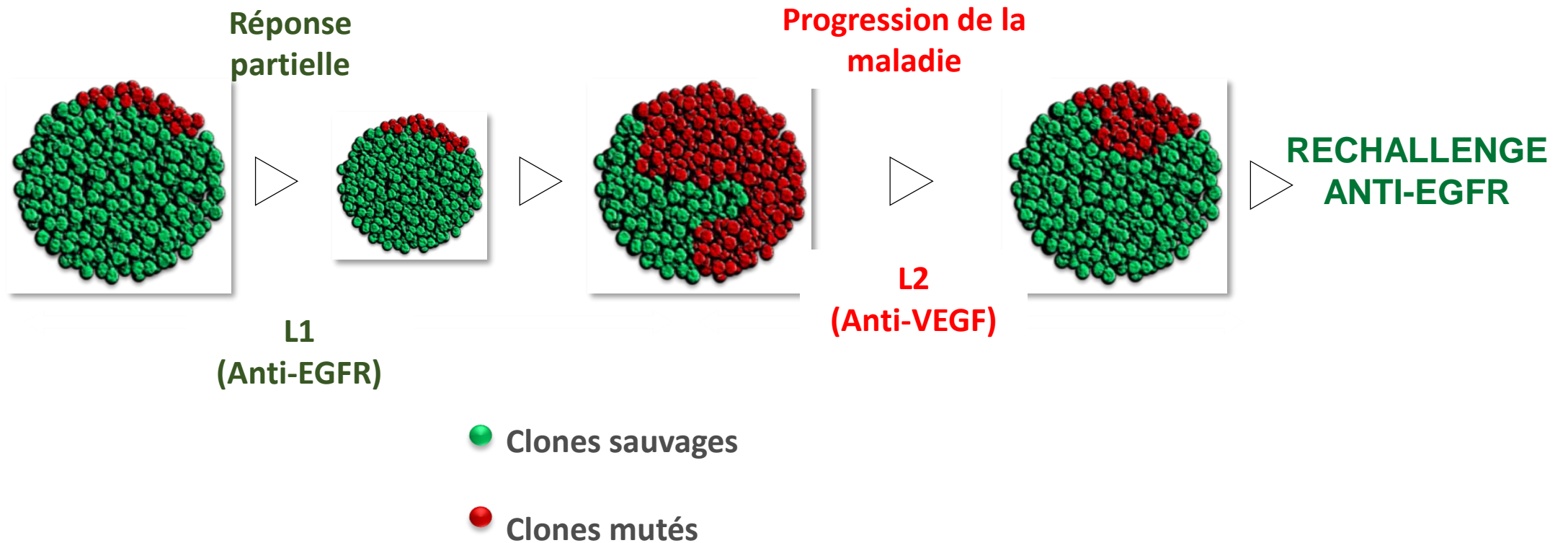
- RAS
- BRAF
- MSI/dMMR



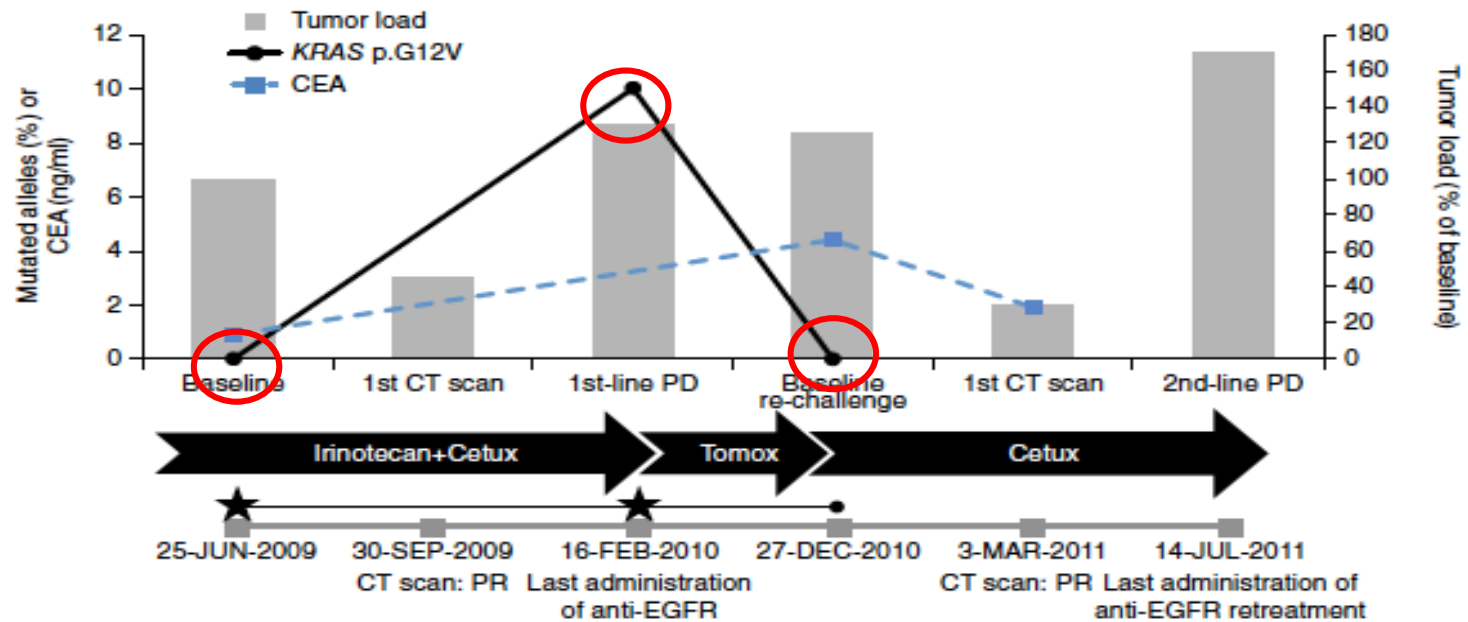
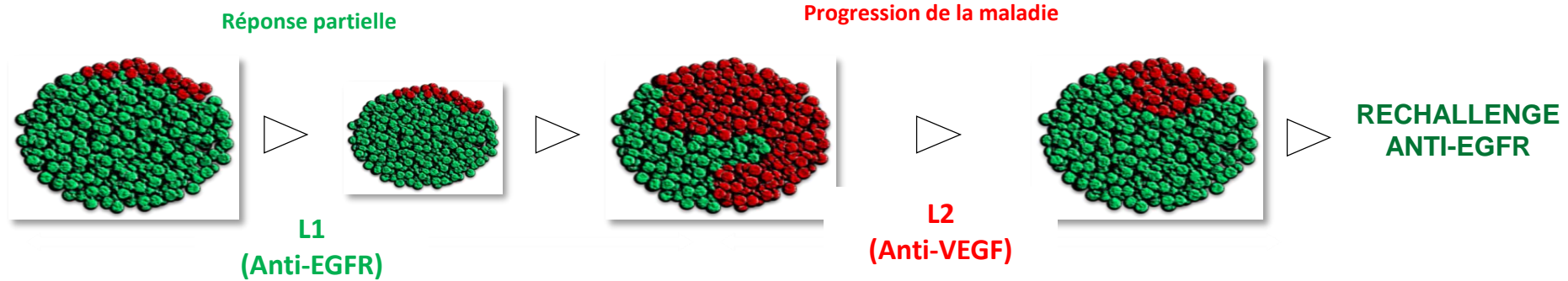
Rechallenge des anti-EGFRs



Rechallenge des anti-EGFRs



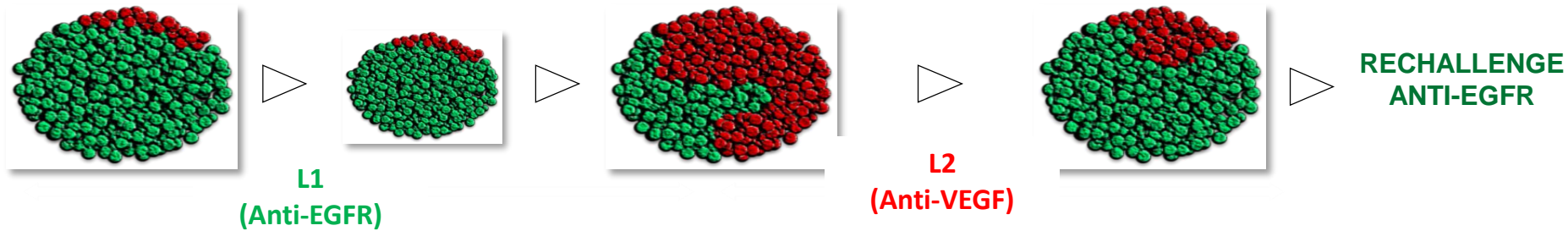
Rechallenge des anti-EGFRs



Rechallenge des anti-EGFRs

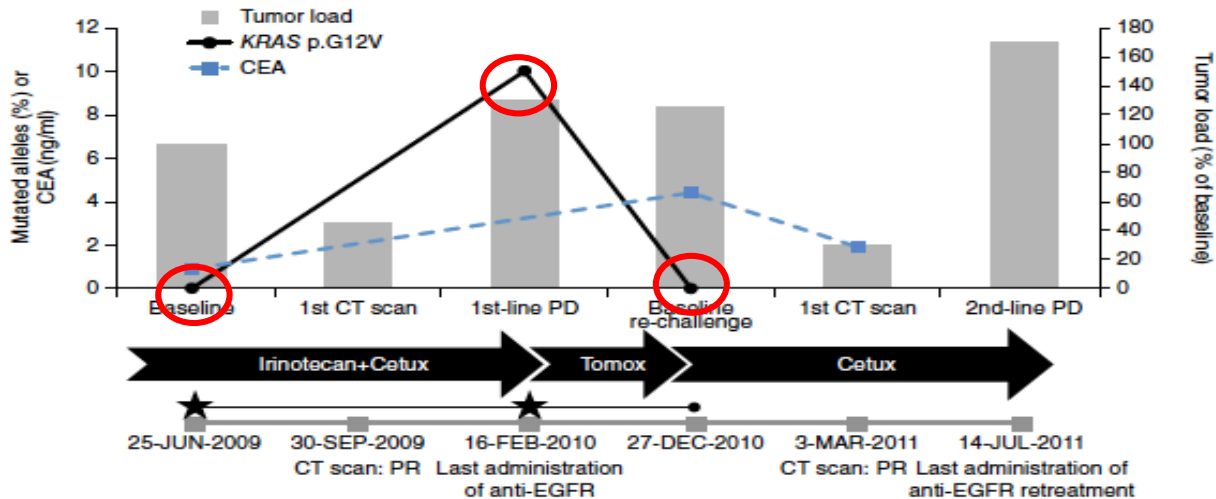
Réponse partielle

Progression de la maladie



● Clones sauvages

● Clones mutés



Etude	N	RAS/BRAF	Inter sans EGFRi	OS (mois)	RR (%)	DCR (%)
Santini 2012	39	KRASWT	6,0	-	53,8	89,7
Cremolini 2018	28	RAS/BRAFWT	-	-	21,4	53,5
Rossini 2017	26	RAS/BRAFWT			23,0	54,0
Osawa 2018	33	RASWT	> 4,0	8,7	15,6	56,2
Wasan 2014	78	KRASWT	3,7	16,0	-	-

Rechallenge des anti-EGFRs

Design de l'étude

CCRM RAS/BRAF WT sur tissu

- préalablement traité par anti-EGFR avec réponse puis progression
- progressant sous un traitement d'intervalle sans anti-EGFR
- Statut RAS, BRAF et EGFR non muté en biopsie liquide avant l'inclusion
- OMS 0-2

**Panitumumab
jusqu'à
progression**

Critère jugement principal :

- Taux de réponse (relecture centralisée)

Critères jugement secondaires :

- SSP, SG, toxicités

Etudes translationnelles :

- Analyse ADNcir à baseline, à progression, cinétique/ analyse tissulaire extensive

27 patients inclus

(9 screenfails : 4 AEG, 2 décès, 2 autres traitements, 1 COVID)

Rechallenge des anti-EGFRs

Design de l'étude

CCRM RAS/BRAF WT sur tissu

- préalablement traité par anti-EGFR avec réponse puis progression
- progressant sous un traitement d'intervalle sans anti-EGFR
- Statut RAS, BRAF et EGFR non muté en biopsie liquide avant l'inclusion
- OMS 0-2

**Panitumumab
jusqu'à
progression**

Critère jugement principal :

- Taux de réponse (relecture centralisée)

Critères jugement secondaires :

- SSP, SG, toxicités

Etudes translationnelles :

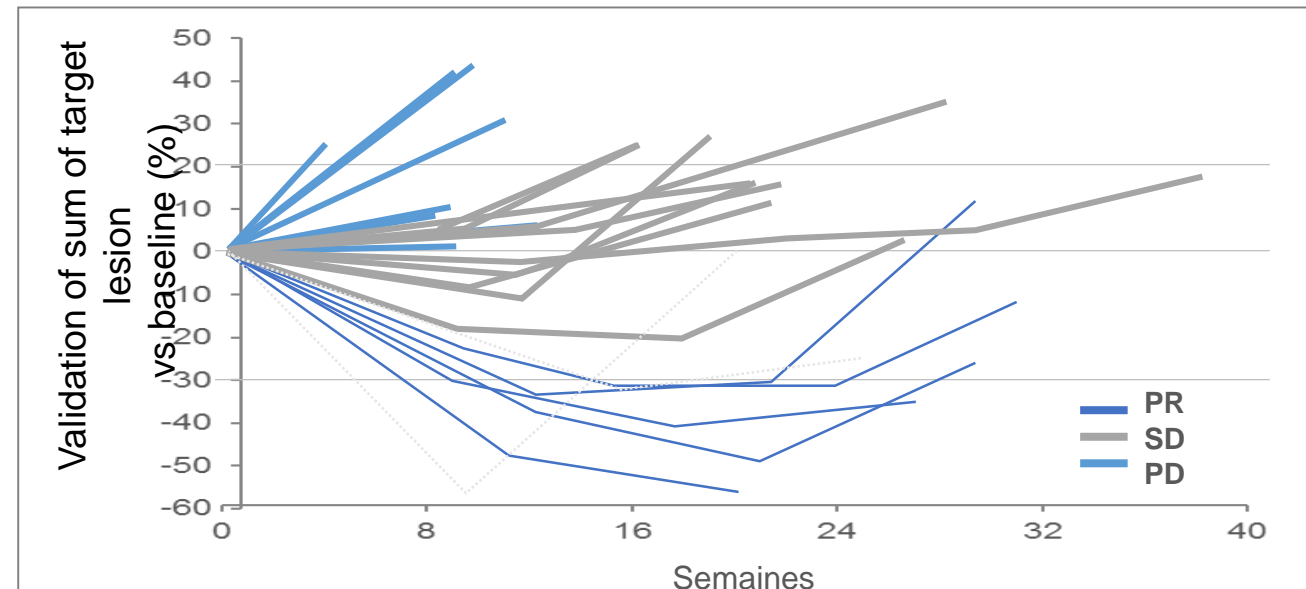
- Analyse ADNcir à baseline, à progression, cinétique/ analyse tissulaire extensive

27 patients inclus

(9 exclus : 4 AEG, 2 décès, 2 autres traitements, 1 COVID)

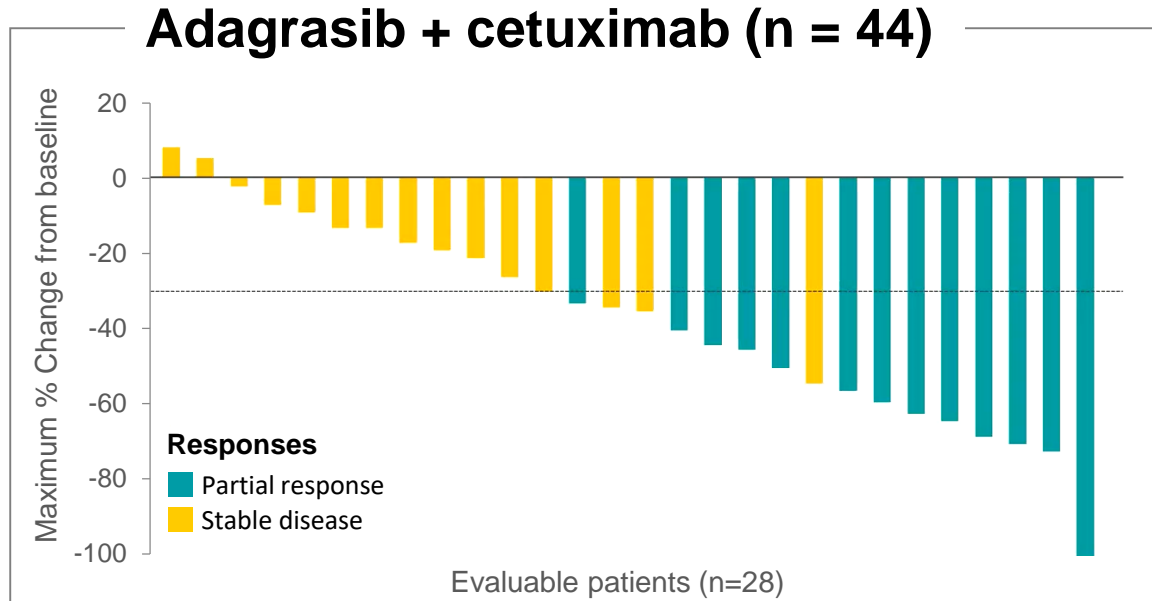
Taux de réponse (critère principal)

Relecture centralisée	
Taux de réponse, N (%)	8 (30%) (8 RP)
Taux de contrôle de la maladie \geq 4 mois	17 (63%)
SSP médiane, sem [IC95]	16,4 [9-25]



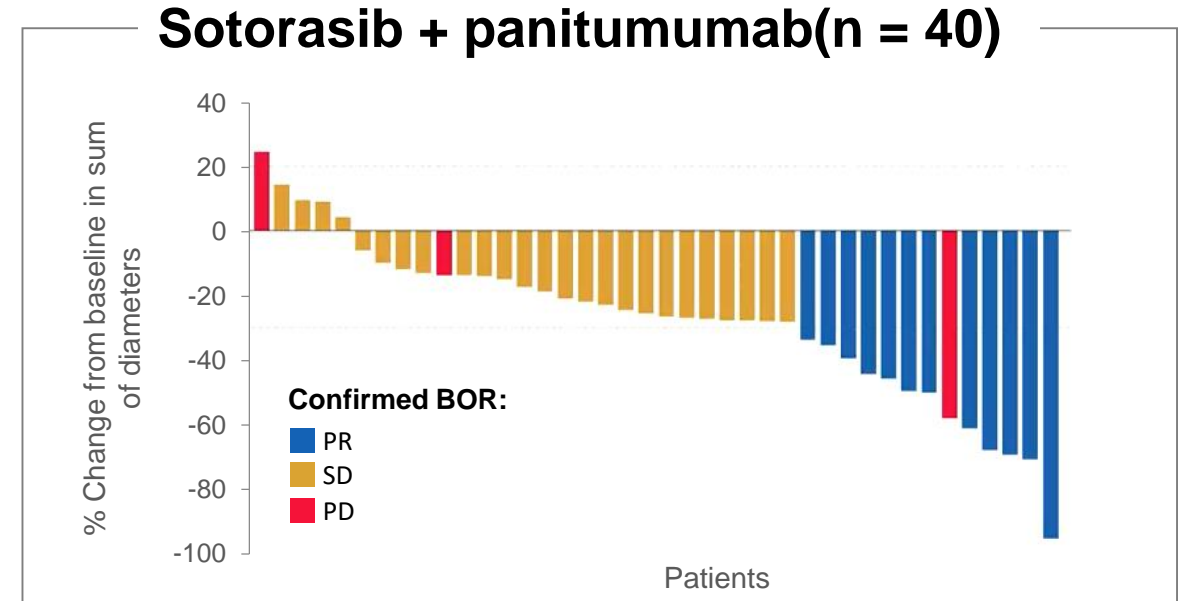
Les nouveautés : Inhibiteurs KRAS G12C

KRYSTAL1



- Taux de RO :19% et taux de contrôle: 86%
 - Médiane de réponse de 4.3 mois
 - Médiane de SSP 5.6 mois et de SG de 19.8 mois
 - Toxicités grade $\frac{3}{4}$: 16%, aucun DC toxique.

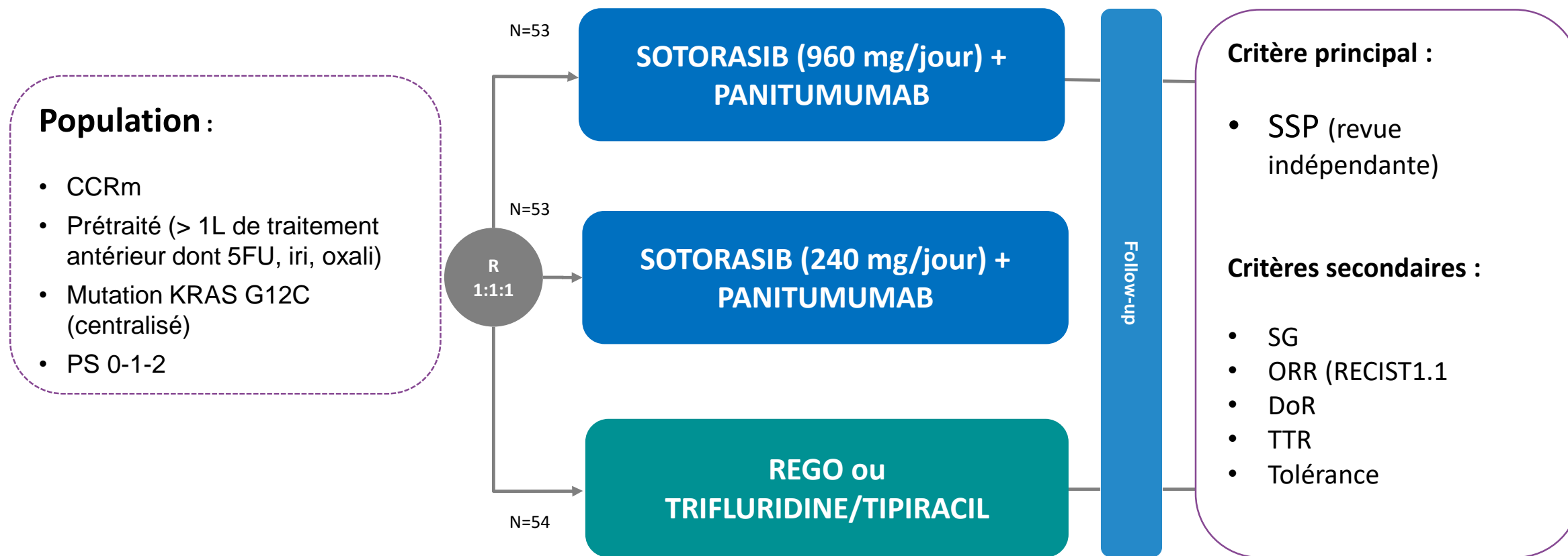
CodeBreak101



- Taux de RO : 30% et taux de contrôle : 93%
 - Durée médiane de réponse de 4.4 mois
 - Médiane de SSP de 5.7 m (SG : non atteinte)
 - Toxicité grade $\frac{3}{4}$ 23% , aucun DC toxique

Inhibiteur KRAS G12C + FOLFIRI + Pani : CodeBreak-300 (phase 3)

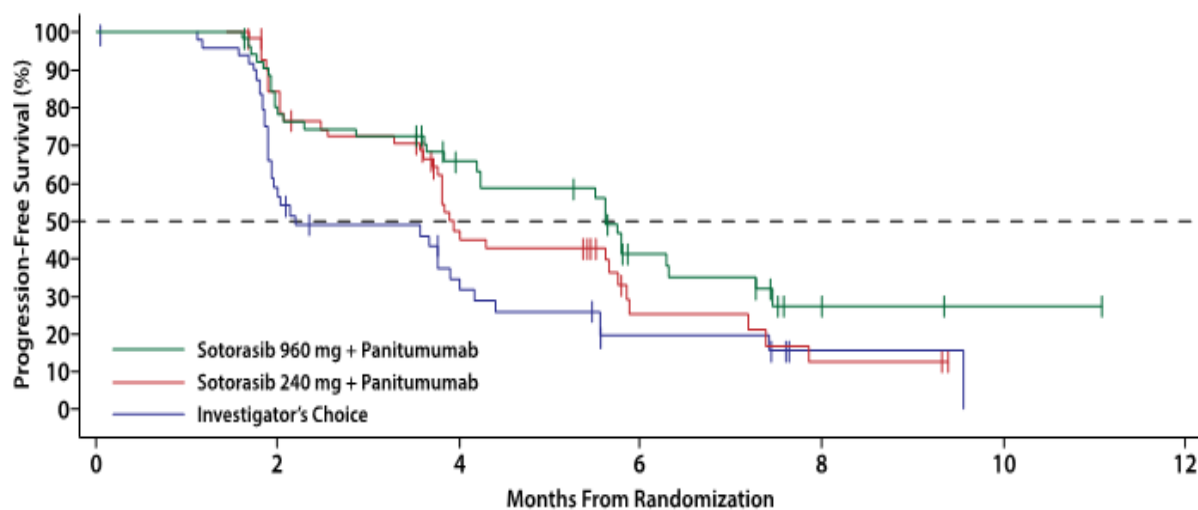
➤ Schéma de l'essai CODEBREAK-300



Inhibiteur KRAS G12C + FOLFIRI + Pani : CodeBreak-300 (phase 3)

Survie Sans Progression

	Sotorasib 960 mg + Panitumumab (n = 53)	Sotorasib 240 mg + Panitumumab (n = 53)	Investigator's Choice (n = 54)
Median PFS, months	5.6	3.9	2.2
HR (95% CI)*	0.49 (0.30, 0.80)	0.58 (0.36, 0.93)	-
P-value (2-sided)	0.006	0.030	-



Sotorasib 960 mg + Panitumumab 53	40	28	13	2	1	0
Sotorasib 240 mg + Panitumumab 53	43	20	6	3	0	
Investigator's Choice 54	24	12	5	1	0	

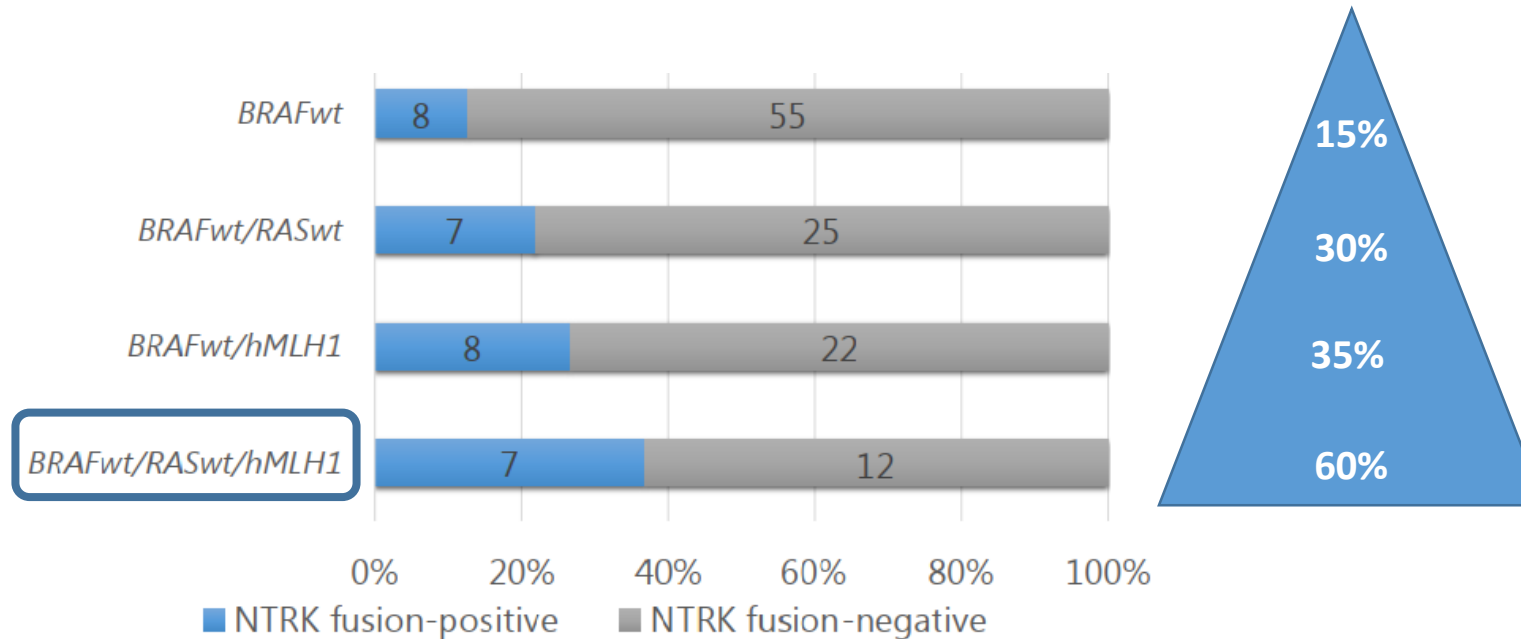
Toxicité

	Soto 960 mg Pani (n = 53)	Soto 240 mg Pani (n = 53)	Choix Invest. (n = 51)
Durée traitement(mois)	5.8 (1.0-13.2)	4.1 (0.9-10.1)	2.2 (0.8-10.3)
TRAEs, n (%)	50 (94)	51 (96)	42 (82)
Grade ≥3	19 (36)	16 (30)	22 (43)
Graves	3 (6)	0	4 (8)
Nécessitant arrêt traitement	2 (4)	1 (2)	1 (2)
Nécessitant réduction dose Soto	3 (6)	-	-
Nécessitant réduction dose Pani	7 (13)	9 (17)	-

Tumeurs MSI avec fusion NTRK

- **Prévalence des fusions NTRK dans les CCRm dMMR/MSI :**

- Fusion NTRK recherchée par RNA-Seq (NGS) chez 268 patients dMMR
- 9 NTRK(1-2-3) positif (>1% cellules +) : 100% HyperM Promoteur MLH1



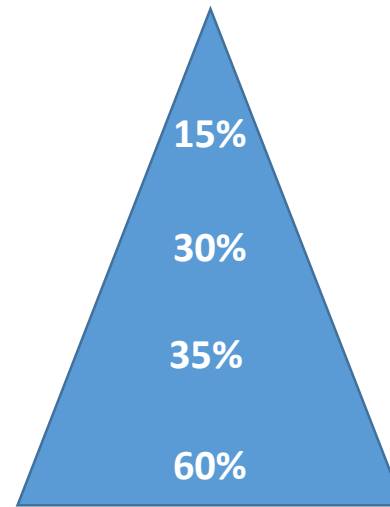
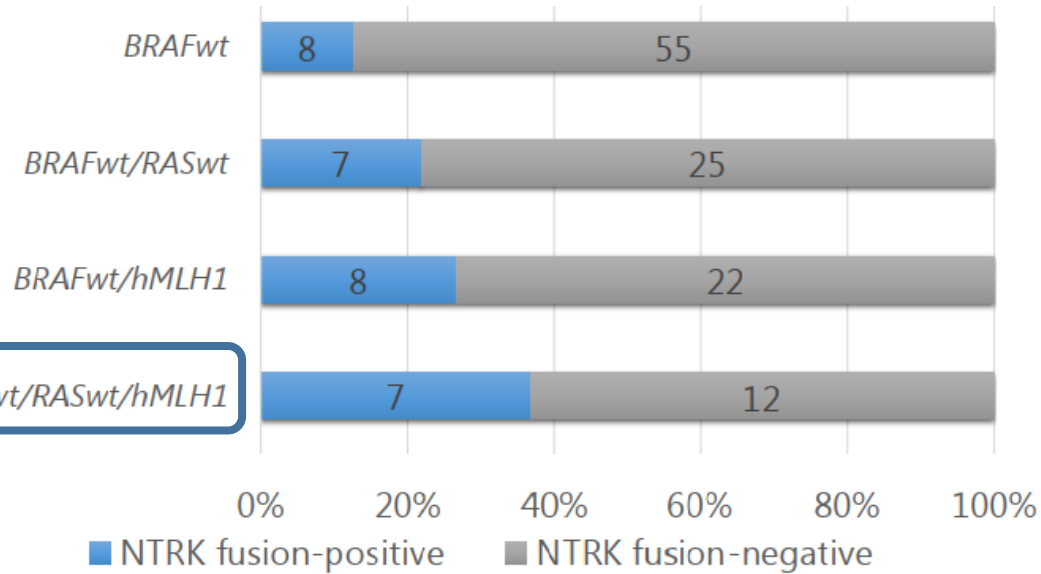
- **Sensibilité à l'immunothérapie :**

- 4/5 (Suzanna J, Schraa et al)
- 3/4 (Svrcek M et al)

Tumeurs MSI avec fusion NTRK

- **Prévalence des fusions NTRK dans les CCRm dMMR/MSI :**

- Fusion NTRK recherchée par RNA-Seq (NGS) chez 268 patients dMMR
- 9 NTRK(1-2-3) positif (>1% cellules +) : 100% HyperM Promoteur MLH1

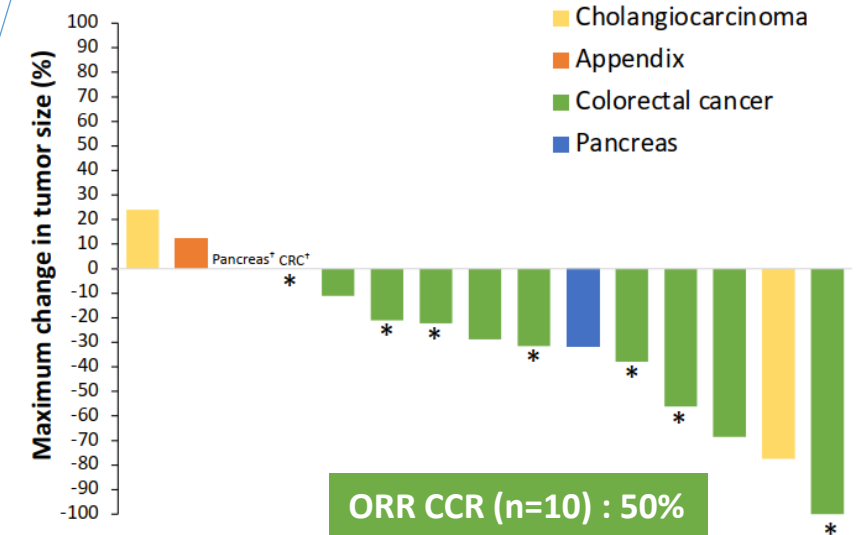


- **Sensibilité à l'immunothérapie :**

- 4/5 (Suzanna J, Schraa et al)
- 3/4 (Svrcek M et al)

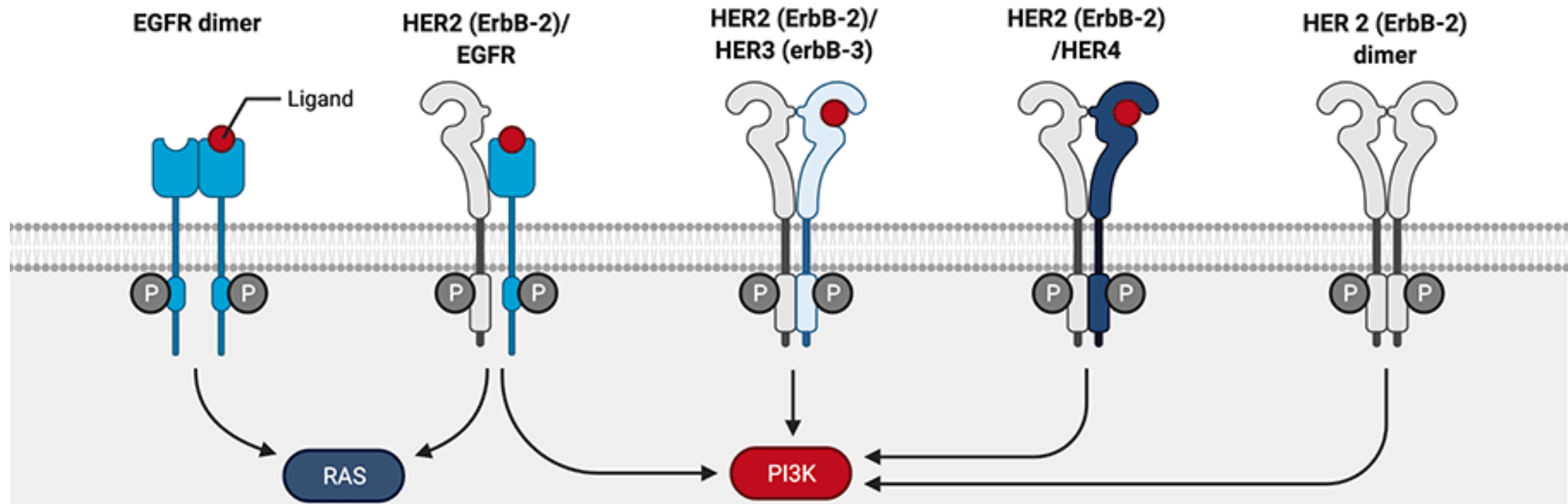
Les inhibiteurs de NTRK (Larotrectinib)

Best change in tumor size for patients with measurable disease at baseline



Boni V et al. ESMO 2021

HER2+



Double Blocage d'HER2

- Intérêt blocage HER2 chez pts prétraités (K)RAS wt, démontré dans plusieurs phases II :

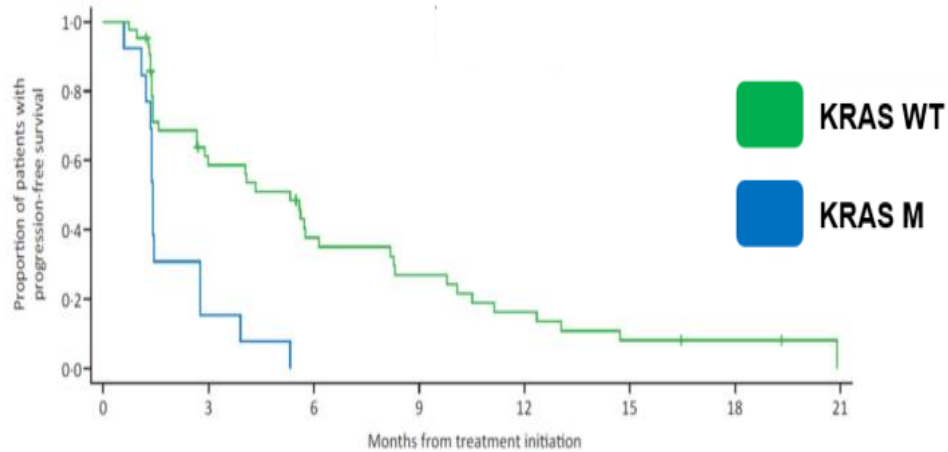
		N	Taux réponse	SSPm	SGm	Toxicité Gr _≥ 3
HERACLES A Tosi F et al. Clin Colorectal Cancer 2020	Trastuzumab+ Lapatinib	32	28%	4,7 mo	10,0 mo	Asthénie 16% Dim FEV 6%
MyPathway Meric-Bernstam et al, Lancet Oncol 2019	Trastuzumab+ Pertuzumab	84 (57 évaluables)	32%	2,9 mo	11,5 mo	HypoK+ 5% Douleurs Abdo 5%
HERACLES B (étude négative sur son critère de jgt principal) Sartore-Bianchi, ESMO 2020	T-DM1+ Pertuzumab	31	9,7%	4,1 mo		Thrombopénie 7%
DESTINY-CRC01 Siena S et al. Lancet Oncol 2021	Trastuzumab -Deruxtecan	78 53 HER2+	45,3%	6,9 mo	15,5 mo	Neutropénie 15% Anémie 13%
MOUNTAINEER Strickler J et al. Lancet Oncol 2021	Tucatinib+ Trastuzumab	84	38,1%	8,2 mois	24,1 mo	HTA 7% Diarrhée 3,5%

HER2i : Efficacité moindre si KRAS muté

MyPathway (Trastuzumab + Pertuzumab)

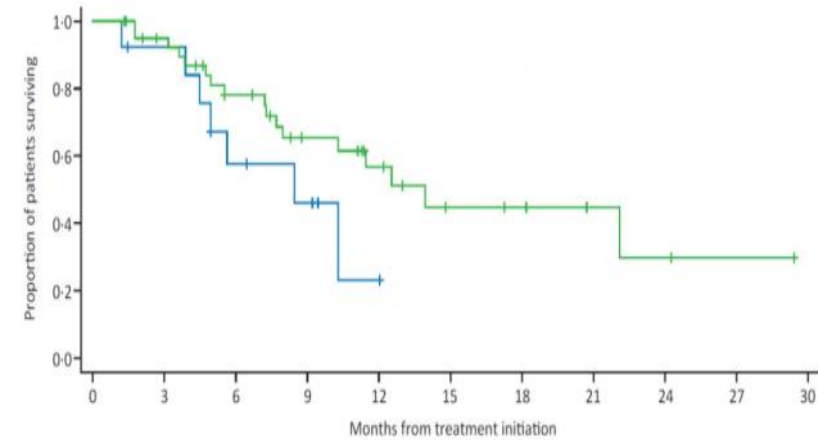
- RAS muté : 20%
- RAS WT : 80%

• SSP



number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21
KRAS wild-type	43 (0)	23 (3)	14 (4)	10 (4)	6 (4)	3 (4)	2 (5)	0 (6)
KRAS-mutated	13 (0)	2 (0)	0 (0)					

• SG

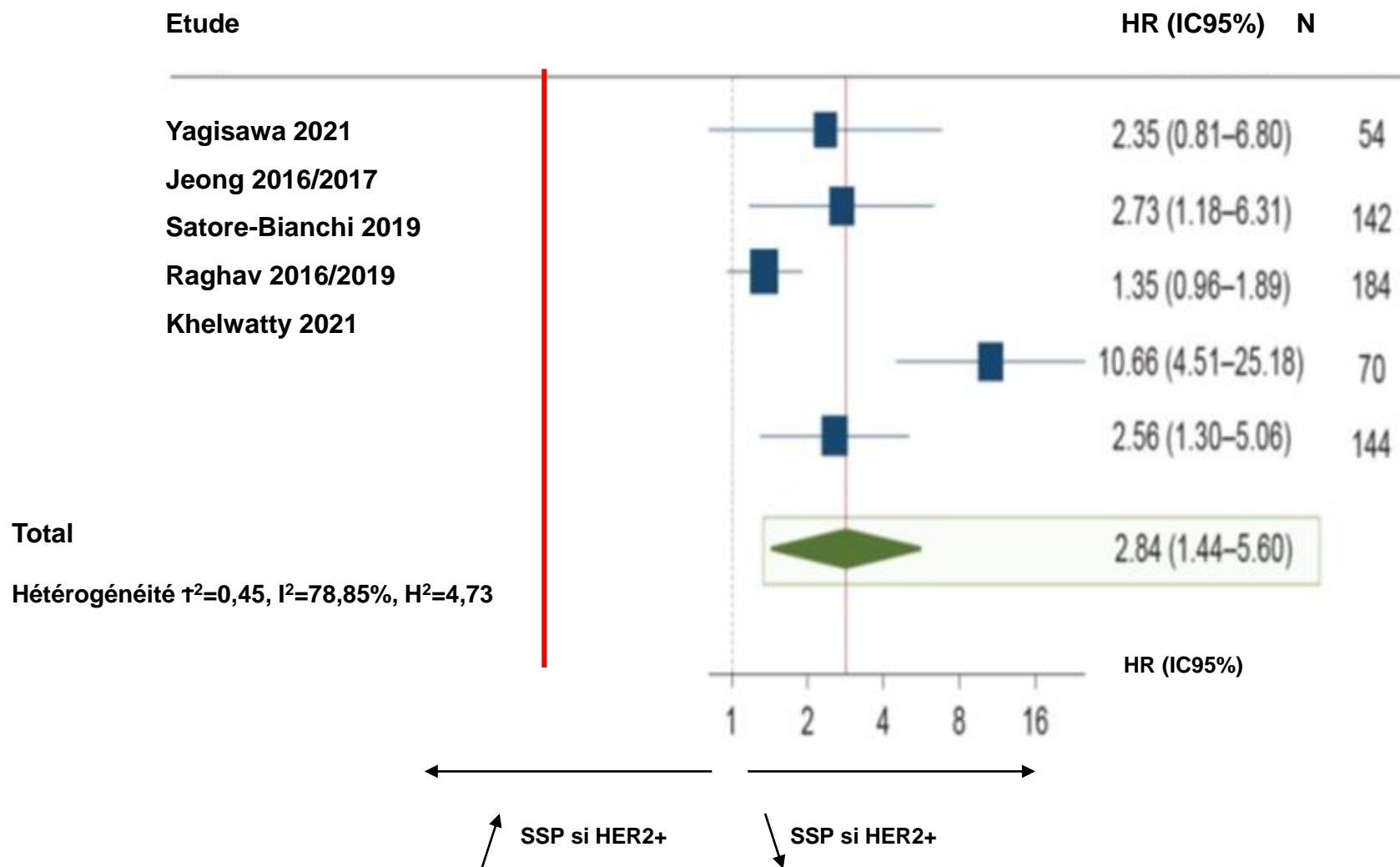


number censored)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
KRAS wild-type	43 (0)	35 (6)	26 (9)	17 (14)	12 (17)	6 (21)	5 (22)	3 (24)	2 (24)	1 (25)	0 (26)
KRAS-mutated	13 (0)	11 (1)	6 (2)	4 (3)	1 (5)	0 (6)					

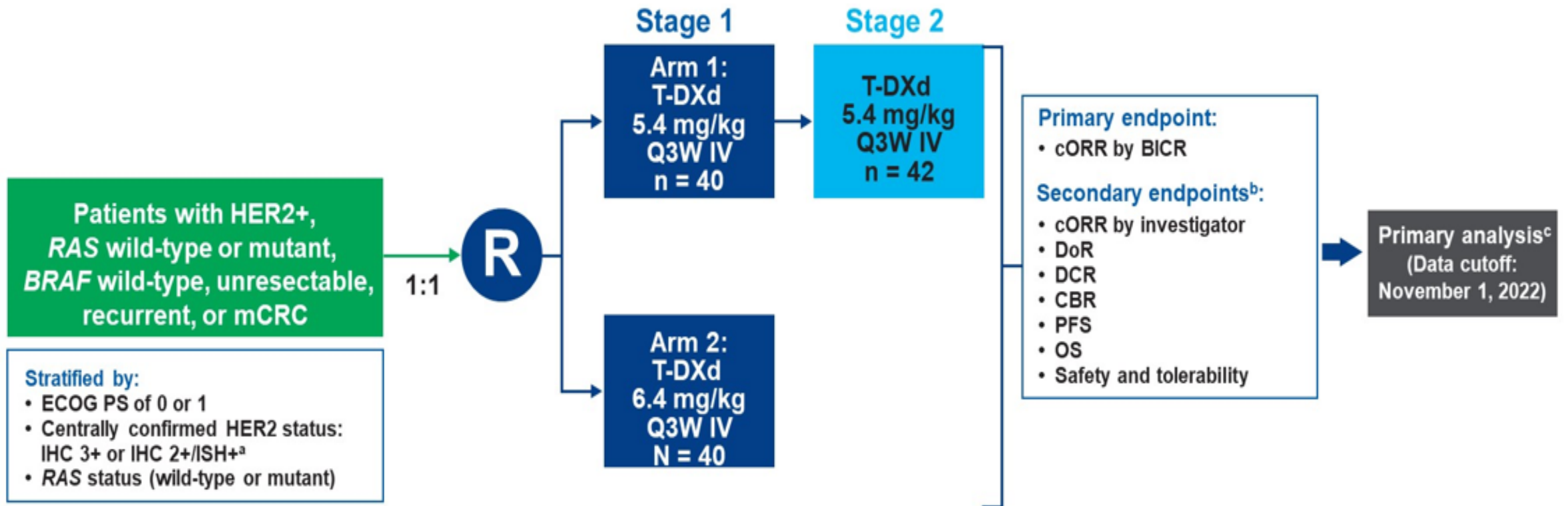
	KRAS WT (N=43)	KRAS M (N=13)
SSPm	5,3 mois	1,4 mois
SGm	14,0 mois	8,5 mois
ORR	40%	8%

Anti-EGFR : Efficacité moindre si HER2 +

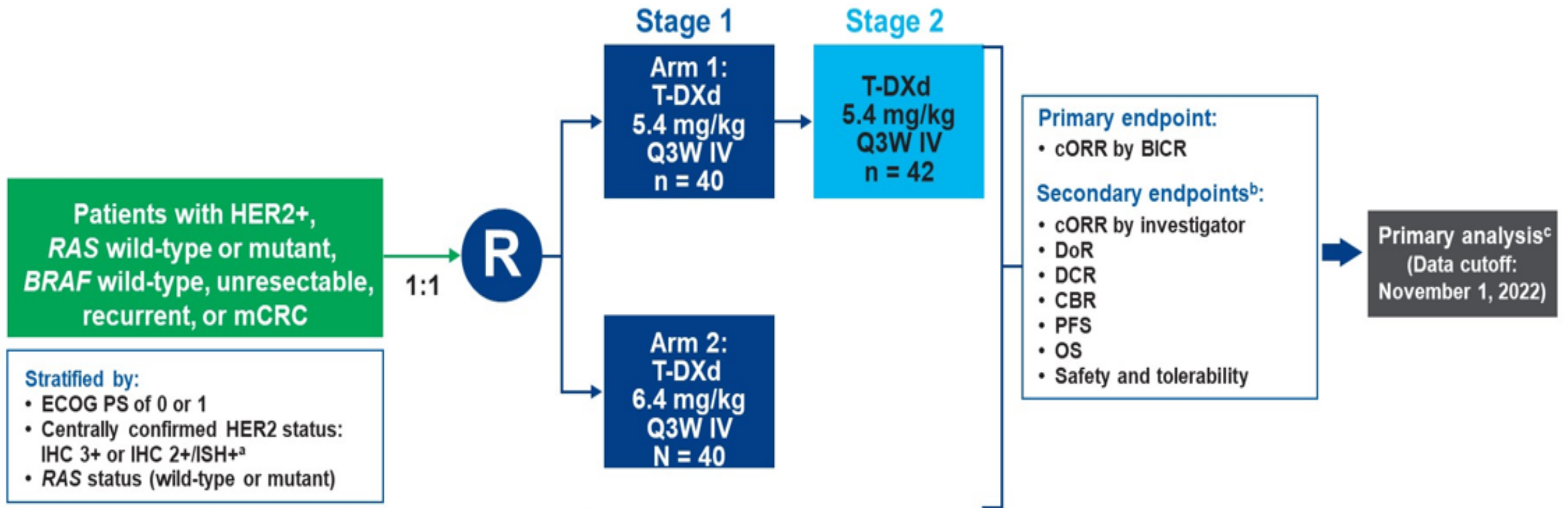
Méta-analyse de 5 essais



Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) : DESTINY-CRC02 (phase 2)



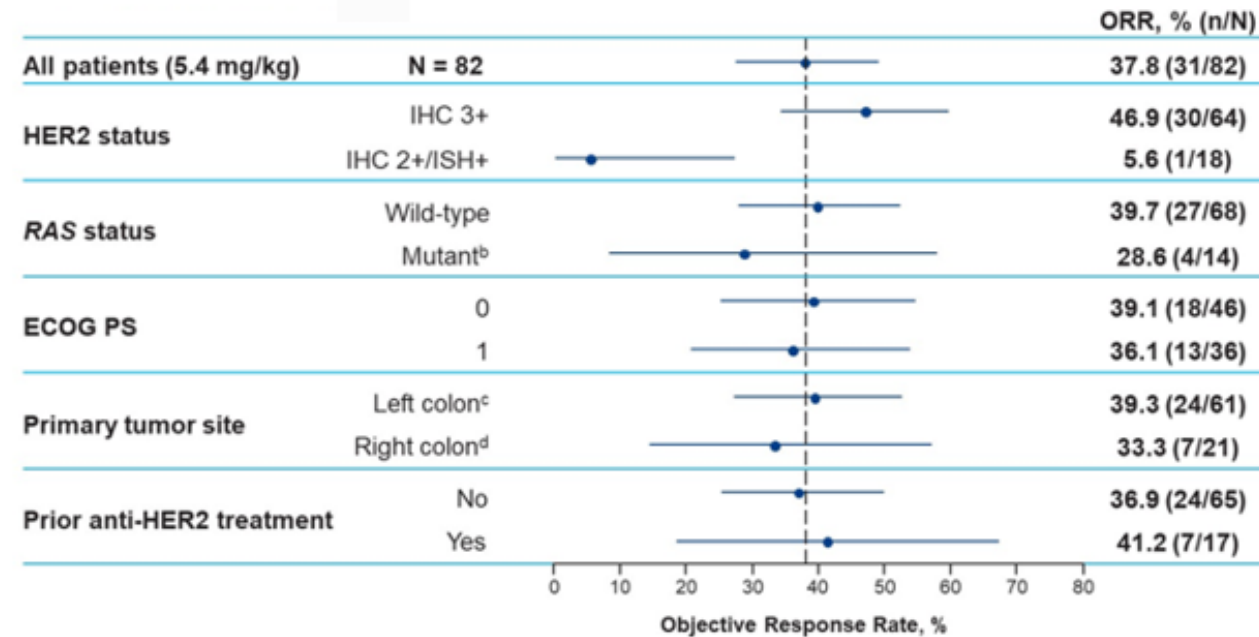
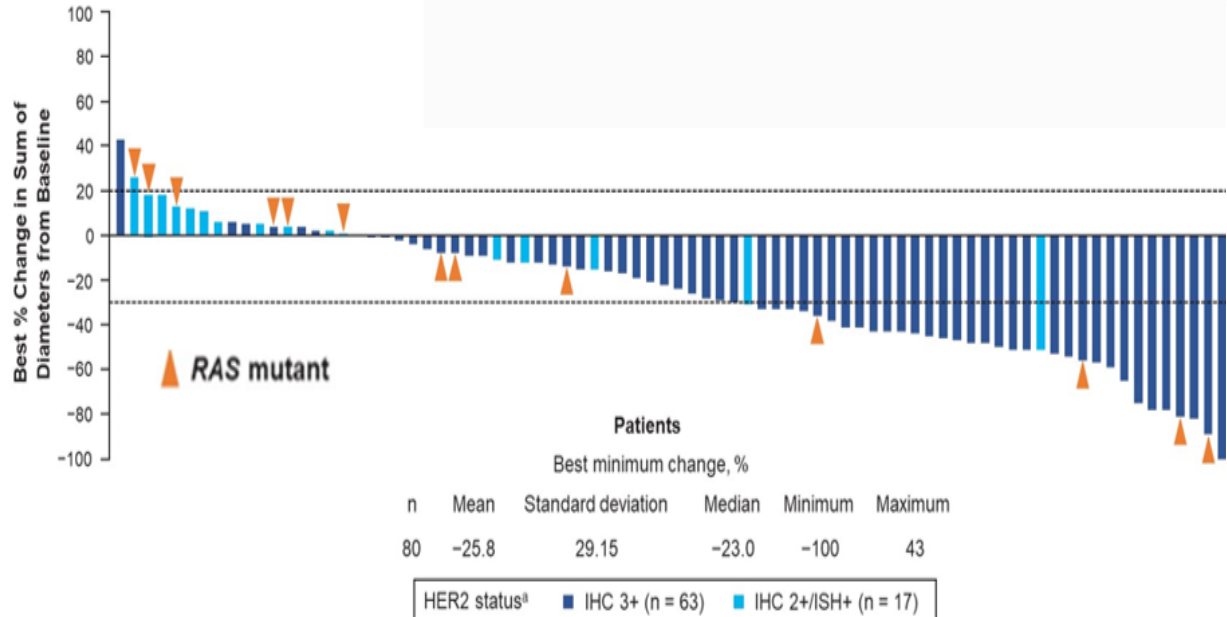
Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) : DESTINY-CRC02 (phase 2)



80% à 85% RASwt
3 à 4 lignes de traitements antérieurs en moyenne
20% à 25% pré-traités par anti-HER2

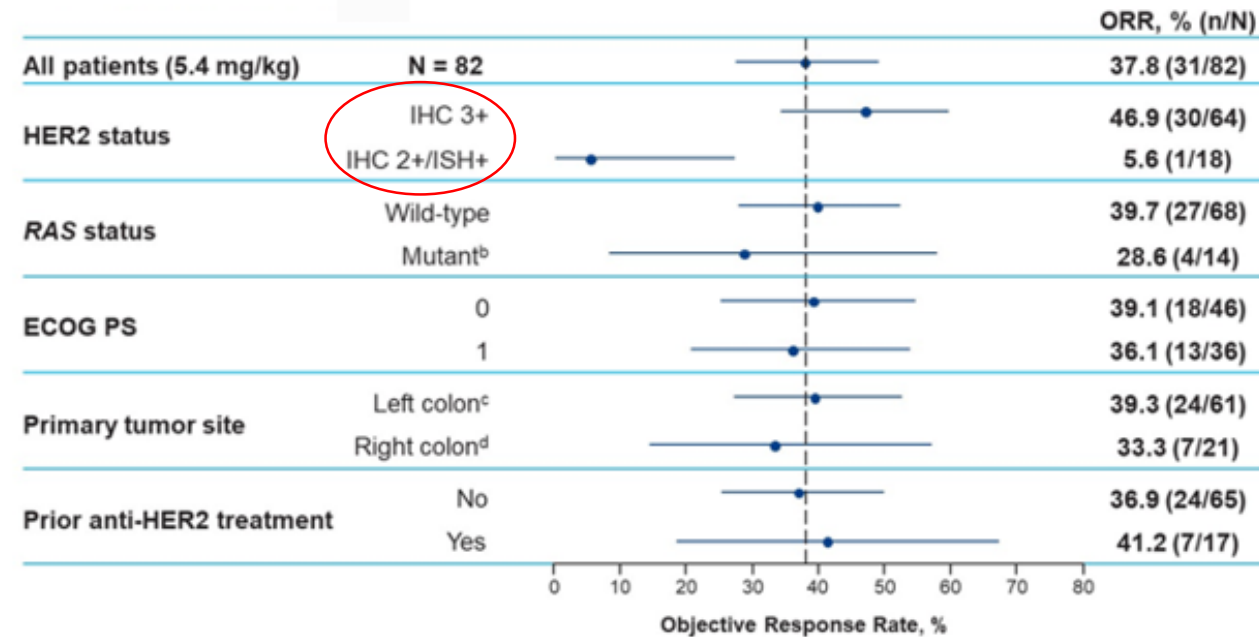
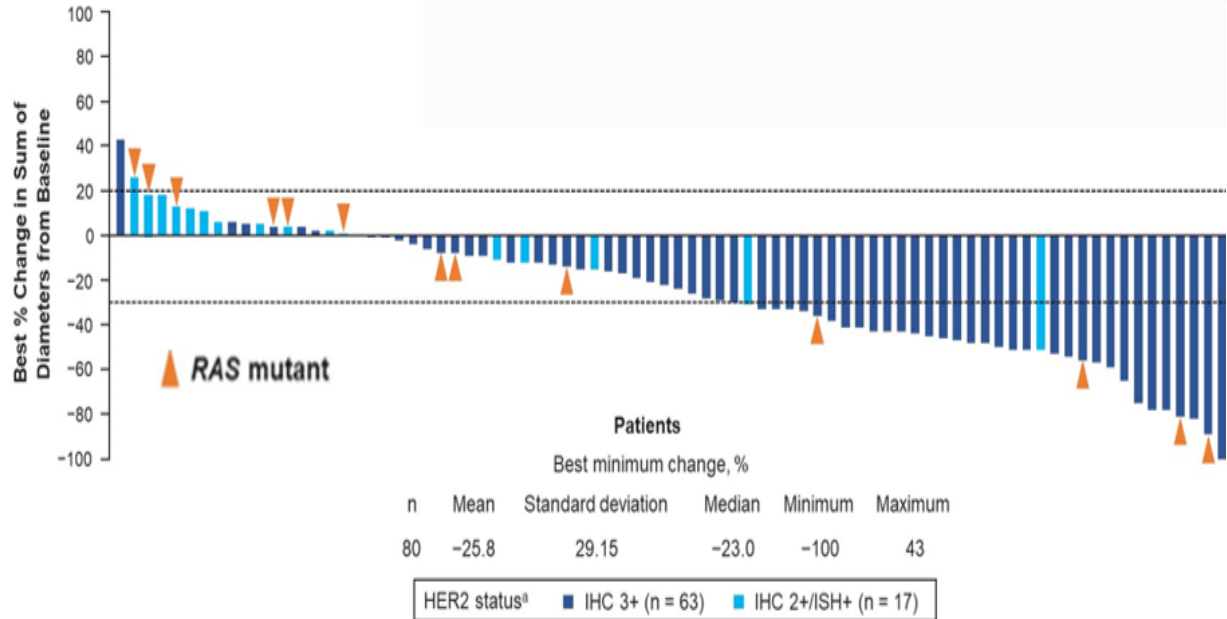
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) : DESTINY-CRC02 (phase 2)

➤ Réponse tumorale (T-DXd 5,4 mg/kg/3 semaines, n=82)



Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) : DESTINY-CRC02 (phase 2)

➤ Réponse tumorale (T-DXd 5,4 mg/kg/3 semaines, n=82)



Réponse objective : 37,8%
Contrôle tumoral : 86,6%
Durée réponse : 5,5 mois

SGm : 13,4 mois
SSPm : 5,8 mois

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) : DESTINY-CRC02 (phase 2)

Toxicité

n (%)	T-DXd 5.4 mg/kg Q3W Total N = 83 ^b	
	Any-grade	Grade ≥3
Any TEAEs	82 (98.8)	41 (49.4)
Nausea	48 (57.8)	7 (8.4)
Fatigue ^c	38 (45.8)	8 (9.6)
Neutropenia ^d	25 (30.1)	14 (16.9)
Decreased appetite	25 (30.1)	2 (2.4)
Anemia ^e	22 (26.5)	8 (9.6)
Thrombocytopenia ^f	21 (25.3)	5 (6.0)
Alopecia	20 (24.1)	0
Constipation	20 (24.1)	0
Diarrhea	19 (22.9)	2 (2.4)
Vomiting	17 (20.5)	4 (4.8)

Conclusion 3ème ligne et plus

